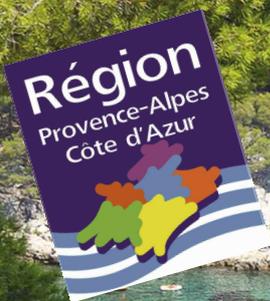


L'actualité chimique

Le journal de la Société Chimique de France
Septembre 2013 - N° 377



PACA : tourisme... et chimie

**Henri Kagan à l'honneur
Le fluor, un élément incontournable
Un TP... historique !**



Société Chimique de France



L'innovation en mouvement, 8 nouveautés pour votre laboratoire



- ✓ Affinité et cinétique d'interaction
- ✓ Analyse élémentaire par Fluorescence X
- ✓ Compteur de particules
- ✓ Contrôle Qualité
- ✓ Fluorescence et absorption combinées
- ✓ Interactions moléculaires sans marquage
- ✓ Micro-ondes
- ✓ Potentiel zêta
- ✓ Préparation d'échantillon pour ICP&AA
- ✓ Raman
- ✓ Spectroscopie moléculaire
- ✓ Taille de particules

www.horiba.com/scientific

ad.sci@horiba.com

Explore the future

Automotive Test Systems | Process & Environmental | Medical | Semiconductor | Scientific

HORIBA



1^{er} laboratoire pharmaceutique français indépendant

1^{er} laboratoire pharmaceutique français indépendant. Plus de **20 000** collaborateurs.

Près de **3 000** chercheurs y préparent les médicaments du futur. Plus de **25 %** du chiffre d'affaires consacrés à la recherche et au développement. **44** nouvelles entités chimiques et biologiques actuellement en cours de recherche dans les domaines thérapeutiques suivants : les maladies cardiovasculaires, le système nerveux central et la psychiatrie, la cancérologie, le diabète et le métabolisme, la rhumatologie. Une présence sur les **5** continents, dans **140** pays. **92 %** des médicaments **SERVIER** sont consommés à l'international. Un chiffre d'affaires de **3,9** milliards d'euros pour **2012**. **SERVIER** contribue à la hauteur de **57 %** à l'excédent de la balance commerciale française pour l'industrie pharmaceutique.



RÉDACTION

Rédactrice en chef : Rose Agnès Jacquesy

Rédactrice en chef adjointe :

Séverine Bléneau-Serdel

Secrétaire de rédaction : Roselyne Messal

Chef de rubrique, Collection « L'Actualité Chimique - Livres » : Minh-Thu Dinh-Audouin

Secrétariat : Martine Maman

Webmestre : Jérémie Meyer de Ville

Comité des rubriques :

Recherche et développement : Rose Agnès Jacquesy,

Enseignement et formation : Katia Fajerwerg,

TP : Xavier Bataille, Histoire de la chimie : Marika

Blondel-Mégrelis, Comment ça marche ? :

Véronique Nardello-Rataj, Un point sur : Jean-

Pierre Foulon, Chimie des aliments et du goût :

Hervé This, En bref : Séverine Bléneau-Serdel et

Roselyne Messal, Actualités de la SCF et Agenda :

Roselyne Messal, Livres et médias : Yves Dubosc

Comité de rédaction :

P. Arpino, J. Belloni, E. Bordes-Richard, J. Buendia,

C. Cartier dit Moulin, R.-E. Eastes, J. Fournier,

P. Massiani, M.-T. Ménager, C. Monneret,

N. Moreau, J.-M. Paris, P. Pichat, A. Picot,

M. Quarton, J. Rangapanaiken, F. Rocquet,

H. Toulhoat, L. Valade, M. Verdaguer

Partenariat :

CNRS, Fondation Internationale

de la Maison de la Chimie

Publication analysée ou indexée par :

Chemical Abstracts, base de données PASCAL

ÉDITION :

Société Chimique de France

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Rédaction : 28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris

Tél. : 01 40 46 71 64 - Fax : 01 40 46 71 63

redaction@lactualitechimique.org

www.lactualitechimique.org

Directeur de la publication :

Olivier Homolle,

président de la Société Chimique de France

Imprimerie : SPEI, BP 26, 54425 Pulnoy

Maquette articles : e-Press, Casablanca

Technopark, Route de Nouaceur, Casablanca

(Maroc)

Maquette hors articles : Mag Design

www.magdesign.info

ISSN version papier 0151 9093

ISSN version électronique 2105 2409

PUBLICITÉ

EDIF, Le Clemenceau, 102 avenue Georges

Clemenceau, 94700 Maisons-Alfort

Tél. : 01 43 53 64 00 - Fax : 01 43 53 48 00

edition@edif.fr, www.edif.fr

Index des annonceurs : p. 1

© SCF 2013 - Tous droits réservés

Dépôt légal : septembre 2013

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait

sans le consentement de l'auteur, ou des ayants droits, ou

ayant cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1^{er} de l'arti-

cle 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procé-

dé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par

les articles 425 et suivants du Code pénal. La loi du 11 mars

1957 n'autorise, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41,

que les copies et les reproductions strictement réservées

à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation

collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et

les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration.

TARIFS 2013 - L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

(11 numéros par an)

Abonnement papier + électronique

Particuliers : France 95 € - Étranger 100 €

Institutions : France 195 € - Étranger 205 €

Lycées : France 110 € - Étranger 130 €

Abonnement électronique seul (France/Étranger)

Particuliers : 55 € - **Institutions** : 155 € - **Lycées** : 70 €

Membres de la SCF : abonnement inclus

dans la cotisation ou à tarif préférentiel

Abonnement : SCF, Nadine Colliot

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Tél. : 01 40 46 71 66 - Fax : 01 40 46 71 61

adhesion@societechimiquedefrance.fr

Prix de vente au numéro : 20 € (port inclus)

Le dossier

p. I-XX

La chimie en région : focus sur la section régionale SCF-PACA

Introduction, par **P. Knauth** II

Spectroscopies et chimie théorique, par **I. Couturier-Tamburelli** III

Matériaux pour l'électronique et l'énergie, par **L. Santinacci** et **P. Knauth** VII

Chimie des substances naturelles et chimie de l'environnement,

par **A.-S. Fabiano-Tixier** et **G. Culioli** X

Catalyse et synthèse asymétrique, par **T. Constantieux** et **E. Duñach** XIV

Chimie bioorganique et médicinale, par **L. Peng** et **J. Greiner** XVIII

Éditorial

2

La Région à l'heure de la mondialisation, par **R.A. Jacquesy** 2

Courrier des lecteurs

3

Clin d'œil étymologique

4

À propos du gallium, par **P. Avenas** 4

Chroniques

5

Des universités sans amphi ?, par **J.-C. Bernier** 5

À propos de

7

Sur la route d'Henri Kagan, dialogue..., par **G. Balavoine** 7

Recherche et développement

11

Le Réseau français du fluor, un groupement d'intérêt scientifique (GIS)

du CNRS, par **H. Groult**, **A. Tressaud**, **B. Langlois**, **D. Bonnet-Delpon**,

V. Maisonneuve, **M.P. Krafft**, **A. Jourdan**, **J. Lacquement**, **P. Bonnet**

et **P. Breuilles** 11

Les isoprostanes, des lipides bioactifs marqueurs du stress oxydant,

par **T. Durand**, **V. Bultel-Poncé**, **A. Guy**, **C. Oger** et **J.-M. Galano** 17

Prix de thèse 2012 de la DCP

Propriétés chiroptiques de cryptophanes hydrosolubles énantiopurs,

par **A. Bouchet**, **T. Brotin**, **D. Cavagnat** et **T. Buffeteau** 23

Enseignement et formation

28

Les travaux pratiques

Une séance... historique, par **X. Bataille** et **F. Decaster** 28

En bref

33

Livres et médias

35

Agenda

37

Actualités de la SCF

38

Un point sur

43

La technique de fabrication des grands bronzes antiques, par **A. Azéma**

et **B. Mille** 43



Couverture : Calanque de Port Pin à Cassis. © Samuel Borges-Fotolia.com

Index des annonceurs

EuCheMS	encart	Minasolve	p. 22
IMP	p. 10	Servier	2 ^e de couv.
HORIBA Scientific	p. 34, 2 ^e de couv.		



Régie publicitaire : EDIF, Le Clemenceau, 102 avenue Georges Clemenceau, 94700 Maisons-Alfort
Tél. : 01 43 53 64 00 - Fax : 01 43 53 48 00 - edition@edif.fr - http://www.edif.fr





La Région à l'heure de la mondialisation

Dès l'Antiquité, les savants, comme on disait alors, et plus généralement ceux qui possédaient un savoir ou un savoir-faire, l'ont transmis et diffusé bien au-delà de leur environnement immédiat, préfigurant une forme de mondialisation. Cette pratique du partage avait valeur d'humanisme : le bien commun – le bien mis en commun – est supérieur au bien individuel.

Cette inversion des valeurs les plus communes, ce dépassement de soi, cette quête et cette conquête de l'universalité, étaient la marque de la recherche scientifique. À quelques exceptions près, cette attitude perdure de nos jours, même si l'évolution du monde a changé la donne en termes d'échange d'informations et de communication (vitesse, volume, etc.). L'irrépressible inflation de colloques, de publications, en chimie comme dans les autres disciplines, témoigne de ce partage sans frontières de la science, donnant naissance à des pratiques standardisées, qu'il s'agisse de l'organisation de la recherche, de son financement ou de l'utilisation généralisée du facteur d'impact, dogme moderne de l'évaluation.

Mais ceci concerne un monde clos, celui des collègues. Or, notre réalité invite toutes les parties à s'estimer concernées et à participer, à prendre ou reprendre le contrôle du monde dans lequel elles vivent. La science, et notamment la science chimique, est ainsi exposée plus qu'elle ne l'a jamais été. Face aux pseudo-scandales à répétition, le public ressent naturellement un mal-être, le sentiment de vivre dans un monde dominé par une technologie protéiforme, monde incertain et subi. Il ne serait donc plus maître de son environnement et de sa vie. « La confiance dans la science chute » titrait récemment un quotidien. Est-ce exact ? Si oui, que faire ?

Les études et sondages récents, en France comme dans les pays similaires, montrent cependant que les « scientifiques » constituent une catégorie socioprofessionnelle en laquelle la population a confiance : une enquête d'avril 2013 de Harris Interactive pour *Marianne* les place en 6^e position (sur 33), derrière pompiers et infirmiers, avec 80 % de confiance sur une échelle allant de 21 à 92 %. La crédibilité de la science et des chercheurs, mesurée régulièrement par le National Science Board aux États-Unis, reste très élevée et stable depuis 40 ans, 70 % des Américains interrogés affirmant que les avantages de la recherche scientifique sont supérieurs aux inconvénients (10 % affirmant le contraire et 20 % sans opinion). Une enquête Ipsos (avril 2013) pour *La Recherche*, *Le Monde* et le Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche ouvre le questionnaire sur science et technologie : produisent-elles plus de dommages que d'avantages ? Seulement 37 % des Français le pensent (43 % en 2011), ce qui est rassurant, cependant qu'une bonne moitié d'entre eux met en doute l'impartialité des scientifiques, les croit sous l'influence des industriels et des lobbies, d'où une défiance avérée vis-à-vis par exemple des OGM, des radiofréquences, du nucléaire...

Le public n'est donc pas contre la science et les scientifiques. Mais ces derniers sont des entités anonymes, désincarnées. Et pour une adhésion véritable, il est impératif de leur donner de la chair, un visage, une voix, un nom. C'est nécessairement aux niveaux local et régional que devra se situer le dialogue qui, sans démagogie, lèvera les doutes et permettra de construire une relation apaisée. Ce sont donc les entités opérationnelles de la Société Chimique de France, ses quinze sections régionales, souvent complétées par des clubs de jeunes sociétaires, qui sont le mieux à même de réaliser les actions utiles pour asseoir la légitimité de la science chimique dans ses diverses dimensions. Leur rôle est essentiel, quelle que soit leur taille. Leurs membres sont au contact des adhérents de la SCF (et voire des adhérents potentiels !) ; ils assurent une représentation locale à travers des activités d'animation, souvent en partenariat avec d'autres institutions (sociétés savantes, établissements publics de recherche, enseignement secondaire et supérieur, écoles d'ingénieurs, industriels et pôles de compétitivité, associations diverses). La composante autorités locales et régionales comme le Conseil régional, le Conseil économique, social et environnemental, mais aussi députés et sénateurs, est essentielle dans ce jeu de rôle.

Certes, les sections régionales sont très diverses et leur rôle en conséquence diffère selon qu'il s'agit d'une grande région avec plusieurs sites comme en PACA, Rhône-Alpes, ou d'une petite région avec une mono-implantation comme en Auvergne ou en Champagne-Ardenne et en général des thématiques scientifiques plus ciblées. Dans tous les cas, l'importance de la relation avec les écoles doctorales est essentielle et bien intégrée, notamment pour l'organisation de journées scientifiques, dans lesquelles peuvent s'inscrire les JIREC (Journées de l'innovation et de la recherche dans l'enseignement de la chimie), organisées par la division Enseignement-Formation et qui font l'objet du numéro de mai de *L'Actualité Chimique*.

Comme le souligne Elisabeth Bordes-Richard, missionnée par le Conseil d'administration (CA) de la SCF pour faire un état des lieux, un certain nombre de directeurs de laboratoire se sentent peu concernés par les actions des sections régionales. De plus, directeurs et sections ont besoin d'être convaincus de l'utilité de *L'Actualité Chimique* en tant que support pour la mise en valeur de leurs actions. C'est pourquoi l'équipe et le Comité de rédaction de la revue, soutenus par le Bureau et le CA de la SCF, ont pris l'initiative, lors d'un séminaire, de consacrer régulièrement un dossier à la chimie qui se fait dans une région, alternativement une région de grande taille et une petite région. La première expérience, qui vous est présentée dans ce numéro, a été menée en PACA par Philippe Knauth ; deux autres propositions nous ont déjà été soumises.

À vous de nous dire si nous devons perpétuer l'approche « que savons-nous de nos régions ? », ce qu'elle vous apporte, et en quoi elle peut vous être utile ainsi qu'à la chimie.

Rose Agnès Jacquesy
Rédactrice en chef

Les incertitudes

La question de la mesure et des incertitudes est un sujet « chaud » en ce moment dans l'univers de l'enseignement de la physique et de la chimie. Un peu laissé de côté pendant de nombreuses années, il revient sur le devant de la scène, avec le langage parfois abscons des métrologues. Du coup, les enseignants sont désarmés (au lycée, CPGE incluses) et les étudiants risquent de se perdre dans des formules incomprises ou des recettes. Une clarification est donc nécessaire. Pour un chimiste, quelles sont les sources d'erreur ? En gros : les instruments, l'expérimentateur, les produits utilisés, la méthode... Si la méthode est mauvaise

(flou sur le virage d'un indicateur coloré...), peu importe la précision sur la verrerie ! Alors, que faire ? Avant tout se préserver des ravages pédagogiques d'une position dogmatique. Donc, avant de faire des calculs, parlons français et bon sens... Et rappelons-nous que les élèves (ou les étudiants de CPGE, L1 ou L2), qui manipulent dans des salles de TP, avec des appareils standards, ne sont pas dans les conditions de travail des métrologues...

Michel Vigneron
IA-IPR Paris
12 juillet 2012

Des incertitudes de type B en chimie

La lecture de l'article de C. Ducamp, I. Hallery et F. Marchal (*L'Act. Chim.*, 2013, 374, p. 36) donne l'occasion de soulever deux problèmes : le choix des sources d'incertitudes, et l'estimation des incertitudes en chimie. En chimie analytique, les industriels utilisent quasi exclusivement des incertitudes de type A. Cette façon de faire est normalisée et ne pose pas (trop) de problèmes dans sa mise en œuvre. Dans un contexte pédagogique, il est aussi intéressant d'initier les étudiants à la métrologie et donc de faire aussi des évaluations d'incertitudes de type B. L'exemple traité dans l'article est celui du calcul d'incertitudes lors d'un titrage. Est-ce le bon exemple ? Autant la métrologie se fait sur des instruments, autant, lors d'un titrage, le grand nombre d'opérations à prendre en considération pose de réels problèmes. Limitons-nous au cas d'une détection du volume à l'équivalence par l'utilisation d'un indicateur coloré. La première étape consiste à lister les sources d'incertitudes. Selon l'approche que l'on choisit, on peut faire varier le nombre de paramètres de deux à... pas loin de vingt. Comment choisir pertinemment ces paramètres ? Posons-nous quelques questions :

- Est-il judicieux de tenir compte de la précision de lecture à l'équivalence si on ne tient pas compte de celle du « zéro » de la burette ?
- Doit-on tenir compte de la rétention de liquide sur les parois de la pièce de verrerie ? Si oui, comment évaluer l'incertitude associée ?
- Qu'est-ce qui est inclus comme paramètre dans le $\pm 0,03$ mL de la pipette de 20 mL classe A ?
- Est-il judicieux de dire qu'un volume se mesure à la goutte si celle-ci perle encore sur la pointe d'écoulement ?
- Doit-on tenir compte de la sensibilité de la détection du

volume à l'équivalence (tous les indicateurs colorés ne sont pas à changement de couleur nette et franche) ? Si oui, comment évaluer l'incertitude associée ?

- Soyons extrême : est-il pertinent de tenir compte de la dilatation de la verrerie (et pas des liquides ?) et pas de l'influence de l'altitude (et donc de l'accélération de la pesanteur) ou du taux d'hygrométrie ?

On peut lister *ad infinitum* les paramètres, enchaîner les calculs pour finir par constater que, dans le cadre de l'exemple du titrage, la principale source d'incertitude est... l'opérateur. Le deuxième point concerne l'estimation des incertitudes. Celle-ci est relativement normalisée bien que deux problèmes subsistent : celui du choix des profils de distribution (comment choisir judicieusement entre une distribution gaussienne, triangulaire, rectangulaire ou autre ?) et celui de l'intégration des termes de répétabilité. En effet, si en type B on cherche à faire intervenir l'opérateur et que l'on souhaite ajouter un terme d'incertitude de répétabilité, comment faire pour déterminer ce terme sachant qu'un test de répétabilité est nécessairement multifactoriel ? Comment éviter de prendre en considération plusieurs fois la même source d'incertitude dans le calcul final ?

Ce sont toutes ces considérations qui ont amené justement les industriels à privilégier une approche pragmatique, celle de type A. Lorsque l'on pratique l'évaluation de type B dans un enseignement généraliste en chimie, non spécialisé en métrologie, il est très facile de se perdre dans un salmigondis de calculs à n'en plus finir. Alors pourquoi ne pas proposer des règles simples qui faciliteraient son apprentissage ?

Xavier Bataille
ENCPB, Paris
12 juillet 2012



**Vous aussi, vous souhaitez réagir à un article,
nous donner votre opinion sur un sujet d'actualité... ?**

Écrivez-nous, ces colonnes vous sont ouvertes !

redaction@lactualitechimique.org



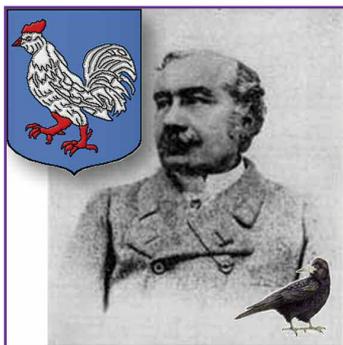
À propos du gallium

Le gallium est un élément simple, mais son nom semble provenir d'une double inspiration.

En 1875, le chimiste français Lecoq de Boisbaudran prouvait par la spectroscopie l'existence d'un nouvel élément, qu'il isolait à partir d'un minerai des Pyrénées françaises et dont il publiait le nom, *gallium*, sans en donner la moindre justification. La communauté internationale a bien accepté *gallium*, en même temps qu'une interprétation quelque peu polémique se répandait : le découvreur se serait mis en avant en s'inspirant de son propre nom, symbolisé fièrement par un coq (en latin, *gallus*) sur le blason familial. Une telle attitude ne s'était jamais vue, et, même si par la suite on a nommé des éléments en honorant de grands scientifiques, on a cherché à ne pas le faire de leur vivant.

Les sobriquets dans les noms de famille

Le patronyme *Lecoq* (ou aussi *Lecocq*, moins souvent *Le Coq*) vient sans doute d'un sobriquet attribué à quelque ancêtre beau parleur, ou porté sur la galanterie, voire belliqueux. On sait bien que les hommes se donnent facilement des noms d'oiseaux*. D'ailleurs, *Lecoq de Boisbaudran* cache le nom d'un second oiseau car *Baudran*, visible dans *Boisbaudran* (hameau proche d'Angoulême), est formé sur les racines germaniques *bald*, « audacieux », et *hram*, « corbeau » (tout comme par exemple *Bertrand* sur *berht*, « brillant », et *hram*, « corbeau »), le corbeau ayant été divinisé dans la mythologie scandinave.



Paul-Émile, dit François, Lecoq de Boisbaudran (1838-1912), contemplant son blason d'azur, au coq d'argent cretté, beccqué et membré de gueules, alors que sous Boisbaudran se cache un corbeau (*hram*).

S'agit-il du coq ou de la Gaule ?

Après avoir laissé le champ libre aux interprétations, Lecoq de Boisbaudran révèle en 1877, dans les *Annales de Chimie et de Physique*, qu'il a nommé le gallium « en l'honneur de la France (*Gallia*) ». Le problème, c'est que cette explication écrite est arrivée tardivement, et que beaucoup ont continué à voir en *gallium* un dérivé de *gallus*, « coq ». Pourtant, la justification donnée par Lecoq de Boisbaudran était crédible : près de trente ans plus tôt, le nom du *ruthénium* avait été formé sur le nom latin (*Rhutenia*) de la Russie, où cet élément avait été découvert à partir de minéraux trouvés dans l'Oural.

Patriotisme et chimie

En dédiant le gallium à la France, Lecoq de Boisbaudran honorait son pays dans une période de forte tension entre l'Allemagne et la France, qui venait de perdre une guerre. Or le chimiste allemand Winkler découvrit en 1886 un nouvel élément, qu'il nomma sans équivoque *germanium* d'après *Germania*, le nom latin de l'Allemagne. Cela fut perçu comme une réponse à Lecoq de Boisbaudran et, *a posteriori*, cela renforçait même le lien entre *gallium* et *Gallia*. D'autres noms d'origine géographique suivront, comme en 1901 celui de l'*europium* (un nom plus consensuel), ou encore en 1949 celui du *francium* (qui honore sans ambiguïté cette fois la France, patrie de la découvreuse Marguerite Perey).

Mg == 24	Zn == 65	Cd == 112
Al == 27.3	»	In == 113
Si == 28	»	Sn == 118
P == 31	As == 75	Sb == 122
	31 69.723 Ga	32 72.64 Ge
	GALLIUM	GERMANIUM

La classification publiée par Mendeleïev en 1869 laisse deux cases vides pour l'*eka-aluminium* et l'*eka-silicium*, situés à une place (*eka* = 1 en sanskrit) de Al et Si. Ces cases sont occupées aujourd'hui par le gallium et le germanium.

Malgré tous les arguments en faveur de l'explication géopolitique, les dictionnaires hésitent encore aujourd'hui entre les deux origines, *gallus*, « coq », ou *Gallia*, « Gaule », et ne retiennent parfois que *gallus*, « coq » (cf. le *Trésor de la langue française* et le *Dictionnaire de l'Académie française*). On peut admettre pourtant que le nom *gallium* renvoie explicitement à la France, la nationalité de son découvreur, mais implicitement aussi au nom de celui-ci, *Lecoq*. Cette double motivation ressemble étrangement à celle du nom *fuchsine* (cf. clin d'œil étymologique du n° 375-376), avec une différence : autant les frères Renard ont d'emblée affiché la couleur (si l'on ose dire) en écrivant que *fuchsine* se liait à *fuchsia*, autant Lecoq de Boisbaudran a laissé planer un certain temps un doute, qui subsiste aujourd'hui dans les esprits.

Pour conclure ce propos, revenons au latin : on s'aperçoit que les deux explications du nom *gallium* ne sont pas tellement éloignées l'une de l'autre car *gallus*, « coq », est homonyme de *Gallus*, « gaulois » (lui-même issu du germanique *walho*, « étranger »). De plus, *gallus*, « coq », signifie peut-être tout simplement « (oiseau) gaulois », le coq ayant été considéré comme typiquement gaulois par les Romains, qui plaisaient sur le jeu de mots *Gallus gallus* « coq gaulois » (resté l'emblème sportif de la France !). Il se peut aussi que *gallus*, « coq », soit un nom onomatopéique, lié au chant de l'oiseau, comme c'est d'ailleurs le cas en français, où *coq* évoque le *cocorico* de l'oiseau. Dans tous les cas, le nom du *gallium* flatte donc l'orgueil national de la France.

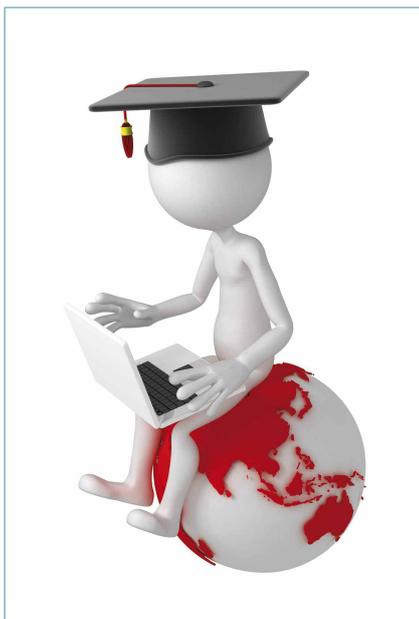
*Walter H., Avenas P., *La mystérieuse histoire du nom des oiseaux, du minuscule roitelet à l'albatros géant*, Robert Laffont, 2007.



Pierre Avenas a été directeur de la R & D dans l'industrie chimique.

Courriel : pier.avenas@orange.fr

Des universités sans amphi ?



© Kirill-M/Fotolia.com

Plusieurs universités françaises ont développé des sites pédagogiques de « e-learning » ; l'un des plus anciens est celui de la Faculté de médecine de Strasbourg, et depuis plus de cinq ans, le Collège de France diffuse sur son site ses enseignements accessibles gratuitement à tout public. Mais une évolution plus profonde, que certains qualifient de « tsunami de l'éducation », nous arrive des États-Unis et va débarquer en France : le « MOOC » (prononcez mouk), pour « massive open online courses », qui consiste en la publication électronique de cours ouverts pouvant être diffusés à un nombre phénoménal d'étudiants du monde entier, l'organisation des liaisons et contacts entre les élèves et les enseignants et entre les étudiants eux-mêmes se faisant par le web et les réseaux sociaux.

Les MOOC sont apparus aux États-Unis au début des années 2000 par une initiative du MIT, rejoint par plusieurs prestigieuses universités américaines dès 2008. En 2012, plusieurs MOOC revendiquent maintenant quelques centaines de milliers, voire des millions d'étudiants. Citons-en quelques-uns :

- Coursera : plate-forme créée par des enseignants de Stanford, qui accueille les cours de 70 universités et propose un grand choix de 375 cours ;
- Udemy : créé en 2010, qui propose plus de 6 000 cours suivant 2 500 « classes », certains payants et d'autres gratuits ;
- Udacity : start-up issue de Stanford,

focalisée plutôt sur les sciences de l'information ;

- Khan Academy : consacré aux enseignements primaires et secondaires, avec plus de 3 000 vidéos éducatives et d'accès gratuit.

Au-delà d'une visibilité mondiale que recherchent de prestigieuses universités américaines et européennes, c'est un véritable business du marketing de l'éducation qui est en route. Les start-up qui se lancent dans les plateformes sont les coqueluches des capitalistes-risqueurs. On cite Lynda Weinman qui place en 2002 quelques vidéos éducatives sur le site Lynda.com ; en 2012, on y trouve 83 000 vidéos avec les cours de Harvard, de Yale et de grandes entreprises ; 400 employés y travaillent et elle lève 103 millions de dollars (M\$) en 2013 – il est vrai qu'elle touche en moyenne 2 millions d'adhérents avec un droit de 25 \$. Coursera est arrivé aussi à lever 20 M\$ en 2012 pour son développement. À côté de cours et de certificats payants, un grand nombre de cours restent gratuits ; les revenus sont alors issus de services complémentaires comme les tutorats et les diplômes délivrés après examens. Plus dangereux sont la vente et le commerce des données recueillies auprès des apprenants lors de leur inscription et qui posent interrogation.

Et en France, où en est-on ? Plutôt à la traîne, bien que de nombreuses universités et établissements aient créé des sites remarquables de « e-learning », grâce à des collègues bénévoles et passionnés, qui s'adressent à une population d'étudiants restreinte ou « captive », sinon captivée. L'un des premiers MOOC francophone, créé fin 2012, est ITyPA – pour « Internet : tout y est pour apprendre » – lancé par Centrale Nantes et Télécom Bretagne, dont le but est d'apprendre à apprendre sur la toile. En 2012 également, un vrai MOOC avec certificat a été monté par des enseignants de Centrale Lille sur la gestion de projets. L'École Polytechnique doit mettre en ligne plusieurs cours de mathématiques sur Coursera et se propose de faire un MOOC avec des cours de probabilités. Par ailleurs, le Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche a participé à la création en avril dernier de « C2i iNum », qui peut délivrer un certificat d'informatique et d'enseignement numérique [1]. L'Université de Lyon et Centrale Lyon mettent en commun deux « open source », et Orange, en discussion avec

ParisTech, se propose de mettre ses infrastructures et ses « data centers » au service du plus grand MOOC francophone fin 2013.

La culture et les habitudes universitaires françaises sont telles que l'enseignement « *ex cathedra* » est encore très présent, pensé sur l'ensemble d'un cursus et non en enseignements modulaires. Par ailleurs, la mise en place d'un MOOC exige environ 100 000 \$ et un serveur capable d'accueillir plus de 100 000 internautes. Il ne s'agit pas de filmer simplement un cours magistral avec une webcam, il faut passer par des professionnels de la prise de vue, imaginer des documents clairs et animés pour attirer l'attention de l'étudiant, des vidéos explicatives... Mettre en ligne une heure de cours peut demander plus de dix heures de travail, ce qui augmente drastiquement le volume de travail de l'enseignant, qui peut être rémunéré dans le système outre-Atlantique, mais semble-t-il plus difficilement dans le cadre du statut français ! Par ailleurs, on peut penser que l'immense majorité des collègues ne sont pas familiers du travail devant une caméra.

Le phénomène va-t-il remettre en cause la pédagogie de l'enseignement supérieur ? La nouvelle loi sur l'enseignement supérieur et la recherche y fait peu allusion, y compris dans les propositions d'actions en premier cycle. On prête cependant à Mme la ministre Geneviève Fioraso de faire une annonce en juillet et au Ministère de lancer un appel d'offres à ce sujet. Les universitaires se réveillent cependant. Le workshop qui s'est tenu à l'Université Paris Diderot le 31 mai dernier a été remarquable [2], abordant plusieurs aspects des MOOC : économiques, technologiques, pédagogiques et sociaux. La réflexion est complexe : investissement en temps et en argent, rémunération des professeurs, droits d'inscription ou gratuité, garantie de qualité par les établissements et juste retour pour ceux-ci, et aussi types de modules, cours filmés, vidéos adaptées, powerpoint animés, écrans interactifs, exercices et corrigés automatiques, contrôle des connaissances en ligne, reconnaissance des diplômes et certificats. Avec pour conclusion la nécessité d'un projet cohérent, nécessitant une équipe composée d'enseignants, de spécialistes de l'informatique et de la communication.

Il est clair que la façon d'enseigner dans le supérieur doit évoluer et le MOOC peut être le déclencheur d'une évolution. Le cours magistral doit laisser la place à une équipe d'enseignants qui, dans l'esprit « Humboldtien », fait progresser ensemble l'élève et le maître dans la connaissance. Après l'exposé des concepts, l'interaction professeur-élève et élève-élève débloque les points durs, lève une incompréhension, rend l'étudiant plus actif. L'interactivité électronique, les questions et réponses en temps réel, de Paris à Londres ou de Barcelone à Rabat, sont réelles par le web et les réseaux sociaux. À l'époque où dès 7 ou 8 ans, on sait se servir d'un smartphone, d'une tablette ou d'un e-book, l'apprenant peut, chez lui, dans le train, à la bibliothèque, voir et revoir le cours en ligne et travailler. Cela suppose évidemment une formation des enseignants du supérieur qui, pour l'instant, sont sélectionnés sur leur dossier de recherche et souvent plongés sans apprentissage dans la piscine des amphes.



© Goodluz/Fotolia.com

Même si on ne peut s'épargner la réflexion sur les pratiques en matière de pédagogie numérique, il s'agit de ne pas loucher la marche que les passionnés comparent à un choc violent pour

l'éducation. On parle même d'un grand Monopoly mondial de l'éducation. Les grandes universités et grandes écoles françaises se doivent de relever le défi, ne serait-ce que pour le rayonnement scientifique et intellectuel de la France et l'immense marché de la francophonie, sans oublier celui de la formation continue.

Vous me direz qu'en chimie, c'est un peu difficile... non : allez voir sur Coursera ou EdX les cours de chimie, et même si on ne peut faire de travaux pratiques, on trouve sur YouTube les plus belles démonstrations spectaculaires qu'on n'osait plus faire comme manip de cours. Chers collègues et chères consœurs, inscrivez-vous au Cours Simon, préparez-vous aux maquillages qui captent la lumière, fermez les amphes, ouvrez les studios, muscliez les serveurs : l'ère du MOOC est arrivée !

Jean-Claude Bernier,
le 13 juin 2013

[1] <http://C2i.education.fr/mooc>

[2] <http://workshop.lemooc.com/fr>

Pour en savoir plus :

<http://fr.euronews.com/2013/04/05/la-mooc-wave-quel-avenir-pour-les-universites>



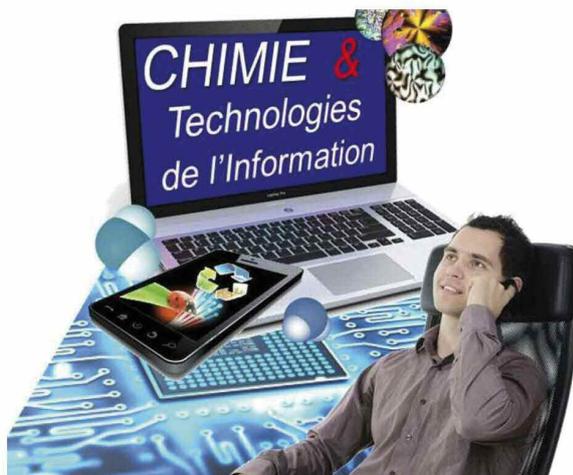
Fondation de la Maison de la Chimie

LES ACTIONS DE LA FONDATION



FÉDÉRATION FRANÇAISE
pour les sciences de la Chimie

RESERVEZ VOTRE JOURNÉE DU MERCREDI 6 NOVEMBRE 2013 A LA MAISON DE LA CHIMIE POUR PARTICIPER AU COLLOQUE ACCESSIBLE AU GRAND PUBLIC



Renseignements : 01.53.59.02.25

Inscriptions en ligne sur le site :

http://actions.maisondelachimie.com/prochains_colloques.html

En téléphonant, en regardant la télévision, en écoutant un CD, en surfant grâce à votre tablette ou votre Smartphone vous n'avez jamais eu l'impression de faire de la chimie et pourtant !!!

Les capteurs du téléphone, les LED et les cristaux liquides de votre écran, le polyester de votre disque, le silicium ultra pur qui sert aux circuits intégrés de votre tablette sont tous des produits de la chimie dont certains n'existaient pas il y a 10 ans mais qui ont été essentiels pour les fulgurants progrès des techniques de l'information et objets de communication dont on se sert maintenant tous les jours.

Les conséquences sociales et économiques sont gigantesques et accélèrent les progrès et la recherche dans le domaine des matériaux et des systèmes.

Le colloque « Chimie et Technologies de l'Information » réunira les principaux experts capables de vous informer sur la formation des composants et systèmes électroniques et sur les points les plus récents en ces domaines. Après une table ronde où des spécialistes vous démontreront où et comment la chimie sert à fabriquer et à faire fonctionner un Smartphone, deux sessions parallèles, l'une sur les progrès de la microélectronique et les matériaux de l'électronique, l'autre sur les nouveaux écrans, capteurs et fibres optiques vous donneront un aperçu des procédés et des nouveaux produits existants et qui vont émerger.

Le colloque est ouvert à un large public et le niveau des interventions sera accessible à tous pour permettre les échanges notamment avec les lycéens, les étudiants et leurs enseignants.

Les Journées de chimie organique (JCO) de Palaiseau de septembre 2013 sont dédiées au professeur Henri Kagan. *L'Actualité Chimique* a tenu à s'associer à l'hommage rendu à ce chimiste, toujours discret malgré ses remarquables découvertes reconnues internationalement, et a confié à Gilbert Balavoine, qui a été son élève, le soin de s'entretenir avec lui début juillet. Dans une période où la synthèse organique était marquée par des progrès considérables issus aussi bien du secteur académique que du secteur industriel, Henri Kagan, membre de la SCF « depuis toujours », a été secrétaire, puis président de la division de Chimie organique.

Sur la route d'Henri Kagan, dialogue...

« On avait du chemin devant nous.
Mais qu'importe : la route, c'est la vie. »
Jack Kerouac (*Sur la route*)

Gilbert Balavoine : *À quel moment avez-vous décidé de faire de la recherche et de vous spécialiser dans la chimie ?*

Henri Kagan : Au début de ma scolarité, je n'étais pas ce que l'on appelle un bon élève. Durant mes premières années de lycée, j'étais en section littéraire et cela ne me convenait vraiment pas. En seconde, j'ai pris une orientation scientifique et j'ai commencé à nourrir un grand intérêt pour les mathématiques, la physique et la chimie.

Vos professeurs ont-ils eu une influence sur votre future orientation ?

Je me souviens d'avoir été rapidement très intéressé par les expériences qui illustraient les enseignements de physique et de chimie. De plus, cela m'a incité à aller assez régulièrement le week-end assister aux séances du Palais de la découverte. Je me suis passionné pour tous les sujets scientifiques qui étaient présentés, en particulier la physique nucléaire et l'astronomie.

Après le baccalauréat, votre décision de vous orienter vers une carrière scientifique était donc prise.

À vrai dire, j'envisageais de devenir ingénieur et d'avoir un emploi dans l'industrie ; l'orientation vers la chimie, je l'ai décidée au moment du choix de la filière des classes préparatoires. J'ai choisi de préparer le concours d'entrée à l'ENSCP (École Nationale Supérieure de Chimie de Paris) au Lycée Claude Bernard, où il y avait une classe préparatoire spécifique pour le concours d'entrée dans cette école. J'ai échoué au concours une première fois, mais j'ai réussi à la deuxième tentative. L'intitulé ENSCP date de 1948, mais à l'époque, on continuait entre nous d'utiliser l'ancienne appellation ICP (Institut de Chimie de Paris). L'école était située rue Pierre Curie ; il a fallu attendre 1967 pour que le nom de Marie Curie soit associé à celui de Pierre Curie et que la rue devienne rue Pierre et Marie Curie. Les années de scolarité à l'ENSCP étaient très agréables et enrichissantes. Il y régnait un très bon esprit de groupe entre les élèves. Nous avions d'excellents professeurs ; Paul Cadiot, notre assistant en chimie organique, était très enthousiaste, il était apprécié par les élèves et il a sûrement eu une influence sur mon orientation vers la chimie organique. Nous devons suivre également les cours de chimie de licence à la Sorbonne. La cohésion du groupe des élèves de l'ENSCP au sein des amphithéâtres contrastait avec l'ensemble formé par les autres étudiants de licence.

Avez-vous eu des contacts avec l'industrie pendant votre scolarité à l'ENSCP ?

J'ai fait un stage industriel d'été chez Desmarais Frères dans l'industrie du pétrole. Il fallait marquer les carburants détaxés destinés aux agriculteurs et je devais trouver une réaction colorée très simple qui pouvait être utilisée par les douaniers.

À la sortie de l'ENSCP, après avoir obtenu votre diplôme d'ingénieur, vous vous êtes engagé dans la préparation d'une thèse alors que vous souhaitiez aller dans l'industrie. Qu'est-ce qui vous a conduit à faire ce choix ?

Nous sommes en 1954, je devais effectuer mon service militaire et je suis non pas réformé mais ajourné, en raison de mon poids qui était jugé comme insuffisant. La Guerre d'Algérie n'avait pas commencé ; il est probable que quelques années plus tard j'aurais été déclaré bon pour le service. Cet ajournement me laissait dans l'incertitude pendant une année supplémentaire et hypothéquait mon objectif de recrutement dans l'industrie. En attendant d'être fixé sur mes obligations militaires, et pour ne pas perdre mon temps,



© Chimie ParisTech.

Promo 1924 au Laboratoire d'Électrochimie (les jeunes filles sont accueillies pour la première fois lors de la promotion 1916). En 1930, l'école prend le nom d'Institut de Chimie de Paris (ICP) et en 1948, elle devient l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris (ENSCP) – « Chimie ParisTech » depuis 2008.

J'ai envisagé de commencer la préparation d'une thèse. Je n'étais pas spécialement fixé sur le type de chimie ; j'ai contacté Pierre Souchay et Charles Prévost qui étaient professeurs à la Sorbonne, mais ils n'avaient pas de place à me proposer. Paul Cadiot m'a alors conseillé de voir au Collège de France Jean Jacques, à qui le CNRS avait attribué un poste de stagiaire de recherche. Le Collège de France, je ne savais pas ce que c'était ; je pensais que c'était un simple collège d'enseignement. À l'issue de notre rencontre, Jean Jacques m'a proposé le poste de stagiaire de recherche pour préparer une thèse. Il m'a tout de suite pris en main, il était extrêmement méticuleux au plan expérimental. Il m'a appris la cristallisation, à démarrer un Grignard et à maîtriser la réaction très capricieuse de Réformatsky avec le zinc. Jean Jacques avait trouvé une astuce. En face du Collège de France, il y avait une petite imprimerie. C'était l'ancien style ; ils utilisaient des plaques de zinc pour les clichés, et tous les soirs, les ouvriers de l'imprimerie ramassaient les raclures de zinc qui étaient mises à la poubelle. Il récupérait dans les poubelles ces planures qui étaient extraordinaires pour démarrer la réaction de Réformatsky. Jean Jacques et Alain Horeau, qui travaillaient dans le laboratoire d'endocrinologie expérimentale de Robert Courrier, étaient engagés depuis plusieurs années dans la synthèse d'œstrogènes artificiels. Jean Jacques me proposa de travailler sur la chimie et la stéréochimie des acides biliaires et de divers dérivés et analogues de stéroïdes. Nous avions de bons résultats, mais je réfléchissais à des sujets qui permettraient de développer de nouveaux concepts. J'ai pensé aux problèmes de pseudo-symétrie dans les squelettes stéroïdes, qui permettraient en échangeant l'emplacement de fonctions, de passer du squelette normal au squelette de stéréochimie inversée. La première publication sur ce sujet date de 1960 dans les *Comptes Rendus de l'Académie des sciences*. Jean Jacques, qui était très libéral, m'a dit : « C'est votre idée, vous pouvez publier seul ». Ensuite, comme il était mon directeur de thèse, nous avons travaillé ensemble sur le sujet et cela a conduit à plusieurs publications communes.

Votre sagacité associée aux circonstances vous a conduit à cet engagement dans la recherche scientifique qui n'a jamais cessé de vous passionner. Très rapidement, vous avez manifesté un grand intérêt pour la stéréochimie et la chiralité.

Après ma thèse, soutenue en 1960, je voulais continuer à développer des recherches plus personnelles. Alain Horeau était devenu professeur au Collège de France en 1956 et avait fondé le Laboratoire de chimie organique des hormones. Il m'a proposé en 1962 de prendre le poste de sous-directeur du Laboratoire, avec la possibilité de consacrer 50 % de mon activité de recherche à des sujets personnels et 50 % à des sujets en collaboration avec lui.

Vous en avez fait votre ligne de conduite, car c'est exactement ce que vous m'avez proposé lorsque j'ai été nommé professeur à Orsay en 1980. Vous avez constamment encouragé vos élèves à prendre leur envol et à développer leurs propres axes de recherche.

J'ai toujours travaillé avec des équipes de taille modeste, et considéré qu'il fallait inciter les jeunes chercheurs après leur thèse et leur stage postdoctoral à développer leur propre recherche. Ma collaboration avec Jean Jacques et ensuite avec Alain Horeau a été très enrichissante, et progressivement, les conditions ont été réalisées pour que je puisse explorer des sujets personnels.

Ce n'est qu'en 1965 que vous partez aux États-Unis pour un stage dans le laboratoire de Tom Mabry à Austin. Pourquoi si tardivement ?

C'était inhabituel à l'époque d'aller à l'étranger. Dans le laboratoire Mabry, j'ai été initié à la chimie et à la détermination structurale des produits naturels. J'ai été très impressionné par l'utilisation de la RMN qui commençait à se développer et par le potentiel que représentait cet outil pour les chimistes.

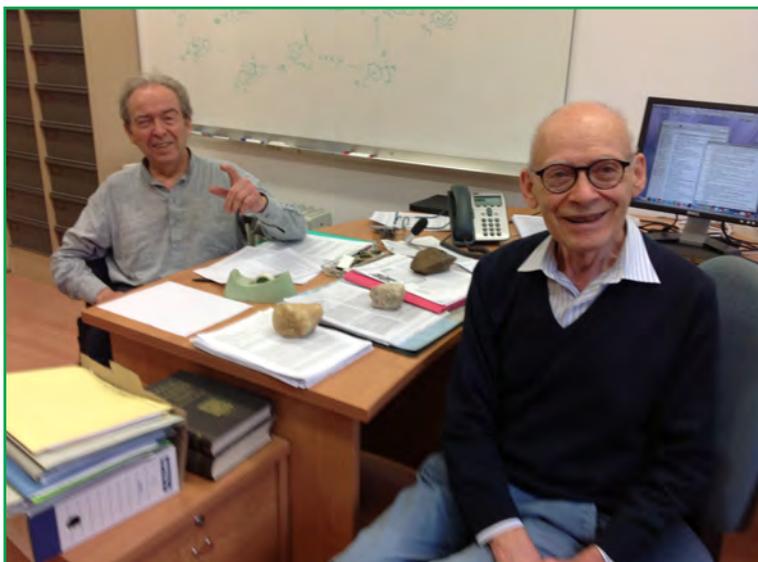
C'est là que vous avez commencé à publier en anglais.

Les travaux effectués à Austin ont été très fructueux, et nous avons eu à partir de 1965 toute une série de publications en anglais, en particulier dans *Tetrahedron Letters*, *Tetrahedron* et dans le *Journal of Organic Chemistry*. En France, les publications en anglais n'étaient pas courantes, ce n'était pas l'usage. Mes premières publications en anglais sur les travaux effectués en France datent de 1967-1968.

Lorsque j'ai rejoint votre équipe au Collège de France au début de l'année 1968, il y avait déjà plusieurs thèmes qui étaient explorés, et d'autres qui étaient en projet et que vous soumettiez à notre réflexion. Des chercheurs, par souci d'efficacité, creusent obstinément le même sillon. Je pense que vous appartenez à une autre catégorie de chercheurs, pour qui la curiosité et l'imagination foisonnante conduit à creuser simultanément plusieurs sillons avec succès.

J'ai toujours eu le souci d'explorer des sujets et des concepts nouveaux et originaux, et les circonstances ont parfois favorisé le lancement de projets de recherche. Au Collège de France, les cours d'Alain Horeau, en alternance avec des exposés de conférenciers invités, se tenaient le samedi matin. De nombreux chimistes universitaires et des industriels travaillant chez Rhône-Poulenc, Roussel-Uclaf ou l'Institut Français du Pétrole y assistaient régulièrement. C'était l'occasion de discussions scientifiques et de rencontres extrêmement fructueuses. Ainsi, je discutais avec Lucien Sajus, qui dirigeait les recherches chimiques à l'Institut Français du Pétrole, de la synthèse asymétrique de l'acide aspartique en cours au laboratoire ; nos réflexions nous ont amenés à envisager d'utiliser le catalyseur de Wilkinson, récemment découvert, en l'associant à une phosphine chirale. Lucien Sajus me proposa alors de financer un étudiant en thèse, et deux ans plus tard, nous découvrirent la DIOP et la première catalyse asymétrique avec des excès énantiomériques importants. Des contacts très sympathiques et fructueux se sont développés avec le Département des recherches chimiques de l'IFP. J'y ai connu notamment Yves Chauvin. Je donnais un enseignement de chimie organique en fin de journée. Lorsque nous avons installé un laboratoire à Orsay en octobre 1968, je souhaitais continuer à explorer plusieurs sujets. L'idée d'un sujet se concrétisait souvent à l'occasion de circonstances parfois fortuites qui attiraient mon attention sur une technique ou un résultat, dans des domaines parfois éloignés de la chimie de synthèse et à l'interface avec la physico-chimie. C'est le cas de la photochimie avec la lumière circulairement polarisée, de l'utilisation de l'euproprium en RMN et des terres rares en chimie organique, des réactifs insérés dans le graphite en synthèse, ainsi que des effets non linéaires en synthèse asymétrique.

Avez-vous parfois regretté de ne pas vous être concentré sur un seul sujet après la découverte de la DIOP, en constituant un groupe de chercheurs travaillant autour



de vous et avec vous, pour développer et approfondir efficacement le sujet ?

Non, cela ne m'aurait pas passionné.

Vous étiez toujours très attentif aux résultats inattendus qui paraissaient aberrants. À chaque fois que cela se produisait, il fallait se poser la question : est-ce un artefact ou bien la manifestation d'un phénomène réel inattendu ? Et de là commençaient d'interminables discussions, des hypothèses s'échafaudaient qu'il fallait alors rapidement vérifier par l'expérience. Votre phrase leitmotiv, mais combien motivante, était : « Si c'est vrai, ce serait dommage de passer à côté ! » Vous avez toujours su de cette façon stimuler l'appétence de vos élèves pour la découverte.

Un intérêt de la recherche, c'est aller vers l'inconnu, et d'être attentif à l'inattendu. Il m'est arrivé d'avoir au laboratoire des étudiants ayant fait des études brillantes mais qui voulaient toujours prévoir à l'avance les résultats. Ce n'est évidemment pas comme cela que l'on trouve des choses originales et que l'on peut défricher de nouvelles voies de recherche.

Vous avez été récompensé à de nombreuses reprises par des prix scientifiques, et puis il y a eu le prix Nobel qui vous a échappé en 2001. Derek Barton m'avait dit quelque temps avant 2001 que ce serait difficile tant que William Knowles était vivant ! C'était assez cynique, mais cela signifiait que les lobbies américains et japonais constituaient un handicap sérieux.

2001, c'était donc trop tôt ! Ou bien c'était trop tard. La publication de Knowles sur la catalyse asymétrique avec des résultats très modestes date de 1967. Ma première publication utilisant la DIOP et avec des excès énantiomériques importants date de 1971. C'est environ dix ans plus tard, dans les années 1980, que seront publiés les travaux de Noyori et de Sharpless.

Le 10 octobre 2001, jour de l'annonce du prix Nobel, vous venez à Londres pour une conférence. Je vous attendais à votre descente du train. Ma tristesse se mêlait maladroïtement à la déception, alors vous avez su cacher votre amertume et vous m'avez déclaré : « Comme cela je ne serai pas harcelé par les journalistes ! »

J'ai tendance à préférer la discrétion et je ne suis pas très attiré par la médiatisation, mais il est vrai que sur le coup,

j'étais déçu. D'autant plus déçu que quelque temps auparavant, le prix Wolf, considéré comme l'antichambre du prix Nobel, avait été attribué à Noyori, Sharpless et moi-même. Par la suite, j'ai reçu tellement de lettres chaleureuses, avec des manifestations de sympathie d'une grande sincérité, venant du monde entier, que cela a contribué à compenser ma déception. Récemment encore et à plusieurs reprises à l'occasion d'invitations à l'étranger, les affiches qui annonçaient ma conférence indiquaient : *Professeur Henri Kagan, « qui aurait dû avoir le Prix Nobel en 2001 ».*

Quelle est votre opinion sur la pratique de la recherche aujourd'hui et sur son évolution au cours des dernières décennies ?

L'évolution et les très importants progrès des techniques d'analyse et des appareillages ont considérablement modifié la pratique de la recherche. J'avais conscience de l'importance des avancées technologiques et conceptuelles quand elles apparaissaient. Je me souviens du changement de style dans le domaine des communications avec l'arrivée du fax. Avant, lorsque je faisais des voyages à l'étranger, c'était très compliqué de communiquer avec les collègues pour se mettre d'accord sur l'organisation d'une conférence. Avec le fax, les choses sont devenues plus simples et plus rapides. Et puis il y a eu l'arrivée de l'ordinateur, qui permet de travailler plus rapidement encore et plus efficacement. Avant l'arrivée de l'ordinateur et d'Internet, il était indispensable d'avoir à portée de main au laboratoire de grands dictionnaires scientifiques et des encyclopédies. Maintenant c'est inutile, les informations évoluent et changent très rapidement, et tout se retrouve sur Internet.

Le revers de la médaille n'est-il pas dans la façon de faire la bibliographie ?

Oui, on a perdu le goût et la nécessité d'aller dans les bibliothèques.

On ne va plus dans les bibliothèques. Je me souviens que Jean Jacques insistait beaucoup sur la nécessité, lorsque l'on fait une bibliographie, d'avoir toujours la curiosité en éveil et d'être attentif à l'importance de « la page d'à côté ». Avec Internet, il n'y a plus « la page d'à côté ».

Oui, c'est vrai. Cependant, cela existe quand même encore un peu. Lorsque l'on fait une recherche sur Internet, on trouve des listes d'articles, on a des titres qui peuvent quand même retenir l'attention. Mais les étudiants et les jeunes chercheurs sont maintenant entraînés à trouver ce qu'ils cherchent ; ils savent très bien où aller pour trouver l'information. C'est très efficace, mais l'information à la limite et à la frontière du sujet leur échappe. Il y a des livres qui restent importants, ce sont les mises au point sur des sujets très spécialisés. Ces livres sont tirés à peu d'exemplaires et touchent un petit nombre de spécialistes du sujet. C'est fort intéressant, il y a de l'information assez compacte et des réflexions prospectives sur le sujet. Moi-même, j'ai écrit pas mal de revues dans ce type de livres, mais j'ai constaté que ces articles étaient peu cités.

La bibliothèque, où les chercheurs venaient consulter les revues qui arrivaient au laboratoire, était un lieu de discussions impromptues et d'animation scientifique permanente.

Ce côté social de la vie du laboratoire a effectivement évolué. La présence à la bibliothèque a été remplacée par la présence

devant l'écran de l'ordinateur ; les gens ont les yeux fixés sur leur écran et communiquent beaucoup avec le monde extérieur. Ce qui reste central dans la vie d'un laboratoire, et à mon avis qui va toujours le rester, ce sont les séminaires, en particulier sur les travaux en cours. En revanche, vous vous en souvenez, lorsqu'un membre du laboratoire allait dans des congrès internationaux, il faisait à son retour le compte-rendu de ce qu'il avait vu et entendu. C'était l'occasion de discussions et d'échanges scientifiques. La course à la publication a pour conséquence que maintenant tout est publié simultanément, voire préalablement, sur Internet. On connaît d'avance ce qui va être présenté dans un congrès.

À propos des publications, quelle est votre opinion sur les évaluations et l'indice d'impact ?

Que dire ? On est sollicité par cette course à la quantité et à la qualité des publications. C'est le système chinois qui s'est installé. La quantité, on peut facilement l'évaluer ; pour la qualité, c'est l'indice moyen de citation d'une revue qui est maintenant utilisé. Cela se traduit par une pression importante sur les chercheurs, avec probablement des répercussions sur leur comportement, en particulier sur le choix des sujets et leur originalité.

Que pensez-vous de l'engagement des jeunes chercheurs, de leur pratique, de leur enthousiasme pour la recherche ?

Il y a toujours des jeunes de talent qui sont intéressés par la recherche et qui sont très motivés. Je ne suis pas inquiet pour l'avenir, et j'espère que la France saura les retenir.

Vous avez eu des relations très fructueuses avec la recherche industrielle.

J'ai beaucoup apprécié les contacts avec le milieu industriel. J'ai constamment été préoccupé par les possibilités d'applications des recherches fondamentales. J'ai eu la chance d'avoir des relations avec des industriels très compétents au plan scientifique, qui suivaient avec beaucoup d'intérêt la recherche fondamentale. Un certain nombre de mes anciens collaborateurs ont été recrutés dans l'industrie où ils ont fait de belles carrières.

Pour conclure, comment voyez-vous l'avenir de la chimie ?

La chimie est une science fondamentale, à l'interface d'autres disciplines scientifiques ; je ne la vois pas disparaître, c'est impossible. La chimie théorique, grâce aux ordinateurs de plus en plus puissants, va continuer de progresser, et la chimie de synthèse répondra toujours à des besoins importants de la société. La chimie c'est la vie, et la vie a un fort contenu de chimie.

Gilbert Balavoine

a été professeur à l'Université Paris-Sud, puis à l'Institut National Polytechnique de Toulouse où il était directeur du Laboratoire de chimie de coordination (LCC). Il a été directeur scientifique adjoint de la chimie au CNRS (1989-1992), à la Direction des relations internationales (1998-2001) et conseiller scientifique à l'Ambassade de France à Londres (2001-2005).

Lyon est sûrement connu pour sa gastronomie et sa fête des lumières mais n'en oubliez pas de venir découvrir ses laboratoires de recherche dont :



Ses personnels, ses équipements, ses partenariats multiples, ses projets d'envergure bref son excellence scientifique !

L'IMP (UMR 5223) est une unité mixte de recherche inter-établissements : CNRS, Université Lyon 1, INSA de Lyon, Université St Etienne. <http://www.imp.cnrs.fr>

Le Réseau français du fluor



Un groupement d'intérêt scientifique (GIS) du CNRS

Henri Groult, Alain Tressaud, Bernard Langlois, Danièle Bonnet-Delpon, Vincent Maisonneuve, Marie Pierre Krafft, Alex Jourdan, Jérôme Lacquement, Philippe Bonnet et Pascal Breuilles, membres du bureau exécutif

- Résumé** Cet article a pour objectif d'informer la communauté des chercheurs sur l'existence du Réseau français du fluor, aussi appelé GIS-Fluor (groupement d'intérêt scientifique), supporté par le CNRS. Ce réseau a pour principale mission de fédérer la recherche française dans un domaine très particulier de la chimie. Au travers de quelques illustrations, le lecteur pourra se rendre compte de l'importance du fluor et des composés fluorés dans notre vie quotidienne, avant que lui soient décrites l'organisation ainsi que les missions du GIS-Fluor.
- Mots-clés** GIS, fluor, réseau français du fluor, CNRS.
- Abstract** **A group of scientific interest: the French network on fluorine**
The aim of this paper is to inform the researchers in chemistry about the existence of a French network on fluorine, also called GIS-Fluorine (group of scientific interest), supported by CNRS. The main objective of this network is to federate the research activities in France in fluorine chemistry. Through a brief description of several examples, the key-role of fluorine and fluorinated compounds in our day-life will be pointed out before describing the organization as well as the objectives of this network.
- Keywords** GIS, fluorine, French network on fluorine, CNRS.

Les groupements d'intérêt scientifique (GIS) ont été créés par le Centre national de la recherche scientifique (CNRS) pour « répondre à une préoccupation scientifique qui mérite la mise en place d'une organisation plus structurée que celle applicable pour un contrat classique. » Un GIS est donc défini comme un contrat de coopération scientifique régi par une convention, un conseil de gestion (bureau exécutif dans le cas du GIS-Fluor) et un conseil scientifique, organe consultatif chargé de veiller au bon déroulement de la coopération. Comme nous le verrons par la suite dans ce document, l'activité de recherche dans le domaine de la chimie du fluor et des composés fluorés a toujours été traditionnellement soutenue en France. Aussi, autant dans le but de fédérer cette activité que d'offrir aux chercheurs une structure capable de se poser comme un interlocuteur crédible entre les chercheurs et leurs tutelles et/ou le monde industriel, le GIS-Fluor, appelé aussi « Réseau français du fluor – CNRS », a été créé courant 2001 à l'issue d'une réunion constitutive qui s'est tenue au CNRS sous la présidence de Jean-Claude Bernier, alors directeur du Département des sciences chimiques.

Au travers de ce court article, nous avons souhaité montrer, s'il en était besoin, non seulement l'importance du fluor et des composés fluorés dans notre vie quotidienne, mais aussi, compte tenu du nombre de chercheurs impliqués dans cette thématique, l'intérêt de fédérer la recherche dans ce domaine au travers de la création du GIS-Fluor. Après une brève introduction dans laquelle sont rappelées quelques applications industrielles importantes des composés fluorés, nous décrivons l'organisation de ce réseau et précisons ses missions avant de présenter quelques-unes de ses réalisations.

Le fluor, un élément incontournable

La préparation du fluor gazeux par électrolyse d'un fluore fondue par Henri Moissan en 1886 fut sans conteste l'une des découvertes majeures de la fin du XIX^e siècle et valut à son auteur d'être le premier récipiendaire français du prix Nobel de chimie en 1906. Même si les propriétés de certains produits fluorés étaient connues depuis plusieurs siècles déjà, comme par exemple l'utilisation de la fluorine (CaF₂) en tant que fondant métallurgique (*figure 1*) ou celle de l'acide fluorhydrique pour graver le verre, la découverte d'Henri Moissan allait contribuer de façon notable au développement d'une chimie très particulière en raison de la réactivité extrême de ce gaz, ouvrant la voie à l'émergence de nouvelles classes de matériaux.

Grâce à leurs propriétés remarquables, le fluor et les agents fluorants réagissent avec la plupart des matériaux, souvent même à température ambiante, pour donner tous types de composés (solide, liquide, gazeux). Longtemps cantonnés au domaine minéral, les composés fluorés ont vu leurs champs d'intérêt s'étendre à l'ensemble des domaines de la chimie, en raison des caractéristiques physico-chimiques exceptionnelles de la liaison C-F : chimie organique, de coordination et des polymères, secteurs de la santé et du vivant. Par exemple, on considère actuellement qu'environ la moitié des molécules agrochimiques et le quart des molécules pharmaceutiques contiennent au moins un atome de fluor.

Le fluor est devenu aujourd'hui un élément chimique incontournable. Plusieurs centaines de milliers de molécules contenant au moins un atome de fluor ont été répertoriées et trouvent de multiples applications dans notre vie quotidienne, pour certaines souvent insoupçonnées :



Figure 1 - Balustres en fluorure de l'Opéra Garnier à Paris (photo : F. Langlois, DR).

- en médecine et pharmacologie : neuroleptiques, anticancéreux, antibiotiques, transporteurs d'oxygène et substituts du surfactant pulmonaire ;
- en imagerie médicale et radiomarquage : tomographie par émission de positrons (TEP), échosonographie ;
- en optoélectronique : verres fluorés pour laser, scintillateurs ;
- pour la préparation de polymères fluorés (Teflon® par exemple), de matériaux fluorés (céramiques, fluorures de graphite) ;
- pour le traitement de surface : tensioactifs, peintures anti-graffitis, microélectronique ;
- pour le stockage et la conversion de l'énergie : électrolytes pour piles à combustible, sels pour les batteries Li-ion, matériaux d'électrodes pour batteries rechargeables ou non ;
- pour les réfrigérants, agents de transfert de chaleur, agents d'expansion de mousses polystyrène extrudée (XPS) et polyuréthane (PU), ainsi que pour les solvants techniques et aérosols, etc.

Ainsi, des secteurs importants de l'industrie utilisent des milieux fluorés pour la synthèse de composés fluorés ou non fluorés, dont certains revêtent une importance primordiale, comme le montrent les exemples qui suivent.

Cycle du combustible nucléaire et préparation d'UF₆

Le fluor élémentaire occupe une place centrale dans ce que l'on a coutume d'appeler le cycle du combustible nucléaire où il est un maillon indispensable pour la préparation d'UF₆. Le procédé industriel actuel pour passer du concentré minier à UF₆ s'effectue selon une chaîne complexe dont la dernière étape, qui donne lieu à la production de UF₆ (figure 2), consiste en la fluoration de UF₄ au moyen du fluor élémentaire. UF₆ est à ce jour le seul composé

permettant l'enrichissement en ²³⁵U de l'uranium en vue de son utilisation dans les centrales nucléaires. En effet, quelles que soient les teneurs en uranium des minéraux à partir desquels il est extrait, l'uranium est présent essentiellement sous deux formes isotopiques : 99,28 % de ²³⁸U (noyau fertile) et 0,71 % de ²³⁵U (noyau fissile). Or les réacteurs nucléaires à eau pressurisée et à eau bouillante, qui sont actuellement les plus répandus dans le monde, utilisent un combustible contenant entre 3 et 5 % de ²³⁵U. L'enrichissement de l'uranium naturel est réalisé par diffusion gazeuse ou par ultracentrifugation via UF₆, non seulement en raison de sa relative stabilité chimique et de sa basse température de sublimation, mais aussi parce que l'élément fluor a la singularité de ne comporter qu'un seul isotope stable (¹⁹F). De ce fait, il ne contrarie pas la séparation des isotopes de l'uranium.

Préparation de l'aluminium

Hasard du calendrier, c'est également en 1886, année de la découverte d'Henri Moissan, que le Français Paul Héroult et l'Américain Charles M. Hall découvrirent simultanément un nouveau procédé – appelé procédé Héroult-Hall – pour la préparation de l'aluminium et dont le principe est encore utilisé industriellement de nos jours. La première étape vise à l'extraction de l'alumine (Al₂O₃) de la bauxite, forme minérale de l'aluminium, par un procédé d'affinage appelé procédé Bayer mis au point en 1887 par le chimiste Karl-Josef Bayer. En effet, l'aluminium est également présent dans la bauxite sous forme d'hydroxyde d'aluminium. Après plusieurs étapes de purification, l'alumine extraite est ensuite dissoute dans un bain fondu de cryolite (Na₃AlF₆). L'électrolyse du mélange fondu à environ 950 °C conduit à la formation d'aluminium et de dioxyde de carbone. L'aluminium en fusion se dépose au fond de la cuve d'électrolyse pour former une couche liquide et est collecté périodiquement par siphonage avant d'être transféré en fonderie afin d'y être traité et mis en forme.

Préparation de polymères fluorés

Citons l'exemple de la synthèse fortuite en 1938 par le chimiste Roy J. Plunkett du polytétrafluoroéthylène (PTFE), plus connu sous le nom de Teflon® (marque déposée en 1945 par la société Du Pont de Nemours). En raison de sa résistance à la corrosion par l'hexafluorure d'uranium, il fut utilisé très peu de temps après sa découverte par l'armée américaine lors de la Seconde Guerre mondiale, dans le cadre du projet Manhattan pour la fabrication de la première bombe

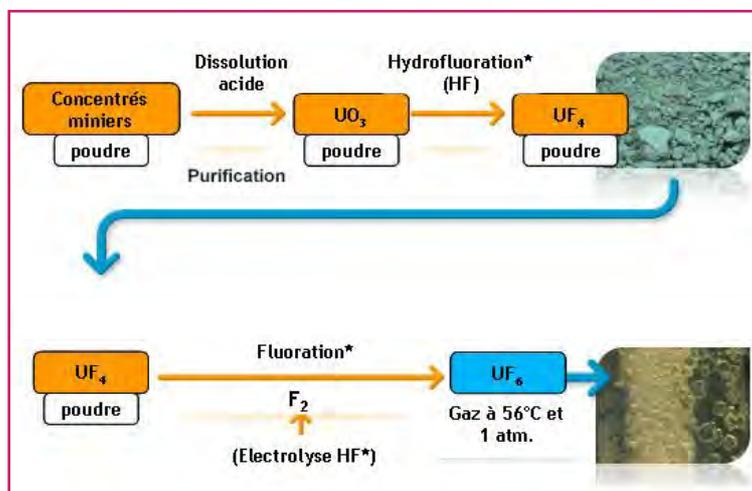


Figure 2 - Préparation de l'UF₆ (source : www.areva.com).



Figure 3 - Le *Water Cube*, star des jeux olympiques de Pékin (2008), DR.

atomique. Du fait de ses propriétés uniques et malgré son coût élevé, il a ensuite été très largement prisé, aussi bien dans l'industrie que dans notre vie courante : en médecine dans différents types d'implants (ligaments artificiels, chirurgie cardiovasculaire), dans l'industrie textile (tissu Gore-Tex®), pour des ustensiles de cuisine (revêtements anti-adhérents pour poêles à frire), etc.

Pour la protection des structures métalliques de la pyramide du Louvre, pour la rénovation de la statue de la Liberté à New York au tout début de ce siècle, c'est aux polymères fluorés qu'il a été fait appel. Le *Water Cube* érigé lors des JO de Pékin en 2008 était constitué d'une structure métallique sur laquelle étaient ajustés 3 000 coussins en ETFE (éthylène/tétrafluoroéthylène) gonflés d'air et teints en bleu (figure 3).

Synthèse organique

En chimie organique, les dernières décennies ont vu apparaître un très grand nombre de nouveaux synthons fluorés et agents de fluoration, permettant ainsi la synthèse de molécules fluorées de plus en plus sophistiquées, qui trouvent des applications dans divers domaines. De plus, l'utilisation de milieux fluorés a permis de nombreuses avancées en synthèse et en catalyse. Ainsi, les carbocations, espèces dans lesquelles un carbone porte une charge positive, avaient été invoqués comme intermédiaires de réaction depuis l'émergence des mécanismes réactionnels en chimie organique. En 1962, Georges A. Olah a montré qu'il était possible d'obtenir des solutions plus concentrées de carbocations en utilisant comme solvants des superacides (par exemple un mélange de pentafluorure d'antimoine et d'acide fluorosulfonique $\text{SbF}_5/\text{FSO}_3\text{H}$). C'est ainsi qu'ont pu être stabilisés des carbocations à basse température, parfaitement caractérisés par leurs spectres RMN. Ces travaux sur les milieux superacides lui valurent le prix Nobel de chimie en 1994. Ces milieux superacides sont aussi utilisés pour la synthèse de la vinflunine (vide infra), et plus récemment, les alcools fluorés et les milieux hautement fluorés pour la chimie « fluoreuse ».

Stockage et conversion de l'énergie

À côté de la production d'électricité *via* le cycle nucléaire, les matériaux fluorés sont largement utilisés dans le domaine

du stockage et de la conversion de l'énergie, en particulier dans les piles (non rechargeables) au lithium, dans les accumulateurs (rechargeables) de type lithium-ion et dans les piles à combustible. Ainsi, l'électrode positive de la première pile au lithium commercialisée dans les années 1970 au Japon par la société Matsushita Ltd était composée de fluorures de graphite $(\text{CF})_n$. Elle est toujours utilisée dans des applications médicales (défibrillateurs, pacemakers...) (figure 4).

Actuellement, des molécules fluorées sont omniprésentes dans les deux principaux types d'accumulateurs au lithium, à savoir les batteries lithium-polymère et les batteries lithium-ion (voire sodium-ion). Alors que dans les premières les molécules fluorées se limitent aux sels de lithium, des composés fluorés peuvent se retrouver dans une ou chacune des composantes des batteries lithium-ion qui ont des applications dans la téléphonie, les appareils photo, les ordinateurs, etc. Ainsi l'électrode positive peut être constituée, par exemple, de fluorophosphates $(\text{LiFePO}_4\text{F})$ ou de fluorosulfates $(\text{LiFeSO}_4\text{F})$ de fer. La mise en forme des composants nécessite l'utilisation de liants qui sont généralement à base de polymères, de copolymères ou de composite contenant du polyfluorure de vinylidène (PVDF).



Figure 4 - Piles au lithium de type $\text{Li}(\text{CF})_n$ utilisant du fluorure de graphite comme électrode positive (source : National Lithium Batteries Technical Handbook, 1985, DR).

Les électrolytes aprotiques couramment utilisés contiennent des sels fluorés tels que LiBF_4 et LiPF_6 qui sont parmi les meilleurs sels conducteurs de l'ion Li^+ . Enfin, des additifs fluorés comme le tétrafluoro-oxalato-phosphate de lithium ou le méthyl difluoroacétate sont proposés pour augmenter la durée de vie de ces batteries. De même, la conception de piles à combustible membranaires à échange protonique n'a été possible que grâce à la découverte dans les années 1960 chez Du Pont aux États-Unis de la résine échangeuse d'ions Nafion® entièrement fluorée. Ces membranes sont également utilisées comme catalyseurs acides, membranes en électrosynthèse ou pour les systèmes de séchage de gaz.

Médecine et pharmacologie

Depuis une quarantaine d'années, l'utilisation de molécules fluorées dans le domaine médical a connu un essor phénoménal comme l'atteste le nombre exceptionnel de médicaments fluorés actuellement sur le marché pharmaceutique : ils ne représentaient en 1970 que 2 % des médicaments disponibles contre 18 % de nos jours, avec six produits phares classés dans le « top 12 » des médicaments les plus consommés. Ils concernent une large variété de domaines médicaux : anticancéreux, anti-inflammatoires, analgésiques, anesthésiques, antibiotiques ou antidépresseurs. Parmi cette kyrielle de médicaments, citons quelques exemples marquants : la molécule anticancéreuse 5-fluoro-uracile, inhibiteur de la division cellulaire qui inhibe la biosynthèse de l'ADN et de l'ARN ; la vinflunine initialement développée par l'équipe de Jean-Claude Jacquesy, efficace sur le cancer de la vessie (Javlor[®], Laboratoire Pierre Fabre Médicament) et qui dérive de la vinorelbine, un vinca-alcaloïde extrait de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*), plante à l'origine de nombreux médicaments anticancéreux ; l'antibiotique Cipro[®] de la famille des fluoroquinolones qui se distinguent des quinolones par une meilleure diffusion tissulaire et intracellulaire ; l'halothane (CF₃CHClBr), l'enflurane (CHFClCF₂OCF₂H), l'isoflurane (CF₃CHClOCF₂H), le sevoflurane ((CF₃)₂CHOCH₂F) et le desflurane (CF₃CHFOCF₂H), qui sont les anesthésiques ayant remplacé aujourd'hui l'éther ou le chloroforme en raison de leur plus grande sûreté d'emploi et de moindres effets secondaires. On ne peut passer sous silence le chlorhydrate de fluoxétine de formule C₁₇H₁₈F₃NO•HCl (Prozac[®]), qui est l'un des antidépresseurs les plus vendus sur les marchés américain et européen, ainsi que la méfloquine (anti-paludisme), la flutamide, le 2-méthyl-N-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]propanamide (anticancer métastaté de la prostate), l'efavirenz (traitement anti-sida), l'eflornithine (anti-hirsutisme facial chez la femme), le tafluprost (anti-glaucome) ou le Celebrex[®] (anti-arthrose).

Le GIS-Fluor

En France, dans le sillage d'Henri Moissan, l'activité de recherche dans le domaine de la chimie du fluor a toujours été très soutenue, aussi bien en chimie organique qu'inorganique ou en chimie des polymères, et tant au sein des sociétés industrielles que dans le monde académique. Cependant, jusqu'à la création du Réseau français du fluor en 2001, les chercheurs impliqués dans ce domaine développaient leurs activités de recherche sans pouvoir se reposer sur une structure fédérative capable d'orchestrer ces recherches et d'être l'interface non seulement entre les différents laboratoires impliqués, mais aussi et surtout entre les mondes académique et industriel. Aussi en 2001, les premières démarches pour la création de ce réseau national ont été entreprises, en particulier par Alain Tressaud, sous l'égide à l'époque du Département de chimie (devenu depuis l'Institut de chimie, INC) du CNRS. Le réseau ainsi créé a été par la suite transformé en un groupement d'intérêt scientifique (GIS) supporté par le CNRS et dont les premiers signataires ont été le CNRS, le CEA, AREVA et Arkema. Signalons l'adhésion prochaine de Solvay en cours de ratification. L'implication de grandes entreprises françaises permet de donner un éclairage tout particulier à ce réseau.

La figure 5 donne une vue synthétique de la façon dont est organisé le GIS-Fluor. Le directeur du GIS est élu par les

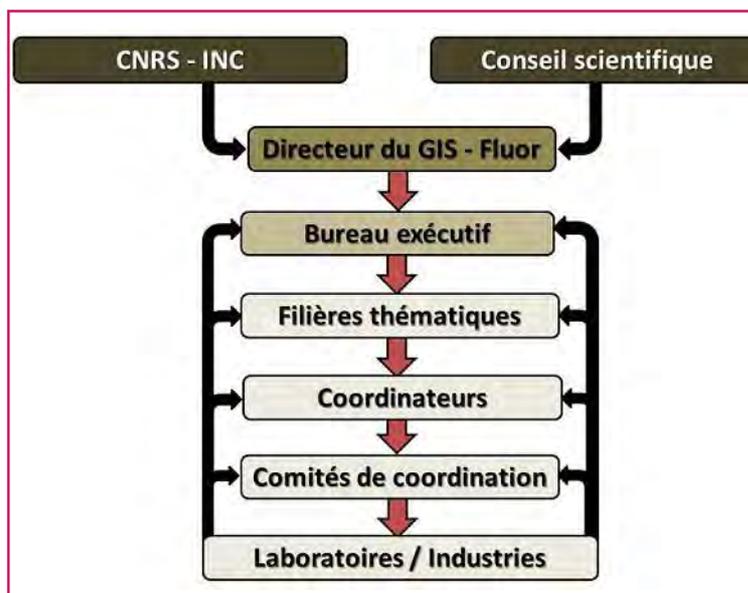


Figure 5 - Organisation du GIS-Fluor.

membres du bureau exécutif, instance officielle dans laquelle siège un représentant de chacun des groupes signataires de la convention. Le bureau exécutif assure également l'animation scientifique au sein du GIS. La durée du mandat du directeur et donc du bureau exécutif est de quatre ans.

Le bureau exécutif a identifié cinq filières thématiques majeures, significatives de l'activité de recherche menée dans l'Hexagone :

- Filière 1 : Méthodologie en synthèse organique, catalyse ;
- Filière 2 : Méthodologie en chimie minérale, science des matériaux ;
- Filière 3 : Polymères et tensioactifs ; Physicochimie et modélisation, traitements de surface ;
- Filière 4 : Fluor et sciences pour le vivant ;
- Filière 5 : Fluor, énergie et nouvelles technologies.

Chacune de ces filières est dotée de plusieurs coordinateurs représentant au mieux la diversité des participants industriels et des laboratoires universitaires/CNRS et d'un comité de pilotage afin de les aider dans leurs tâches. Ils sont notamment chargés de faire l'interface entre les laboratoires de recherche et le bureau exécutif.

Environ quarante laboratoires, répartis de façon homogène sur l'ensemble du territoire, émergent au réseau. L'activité de recherche de la grande majorité de ces laboratoires a été illustrée dans un récent numéro spécial du *Journal of Fluorine Chemistry* (2012, vol. 134), intitulé « Fluorine Chemistry in France », entièrement dédié à l'activité de recherche au sein du réseau et dans lequel des articles scientifiques font suite à une présentation plus générale des laboratoires.

Enfin, conformément aux nouveaux statuts et aux règles qui régissent dorénavant le GIS-Fluor, son activité est examinée à mi-parcours par un conseil scientifique, organe consultatif en charge d'évaluer l'action du réseau, d'éclairer le groupement sur son activité, et au besoin de recadrer ses missions et ses objectifs. Cette instance regroupe des représentants des participants au GIS auxquels s'ajoutent des personnalités extérieures. Au terme de chaque mandat quadriennal, le conseil scientifique se réunit à nouveau afin de remettre un avis circonstancié au CNRS sur l'activité du réseau et sur son action future.

La convention qui régit les règles de fonctionnement et les prérogatives du réseau a été ratifiée par toutes les parties en

présence (UPMC, CEA, Arkema, AREVA, CNRS). Elle constitue le texte « de référence » qui devra être accepté par tout nouvel adhérent. Ainsi, toute société désireuse d'intégrer le GIS-Fluor devra faire une demande spontanée (cf. *article 4.2.2. de la convention*) qui sera examinée en réunion de bureau exécutif. Conformément à l'article 5 de la convention, le bureau exécutif se réserve le droit d'intégrer la(es) société(s) comme partenaire(s) ponctuel(s). Enfin, aucun droit d'entrée ne sera exigé pour adhérer au GIS, laissant la liberté aux nouveaux adhérents de le financer à la hauteur qu'ils le souhaitent.

Les missions du GIS-Fluor

La principale mission du GIS-Fluor dans le domaine de la chimie du fluor et des composés fluorés est d'identifier des orientations scientifiques claires, pouvant avoir un impact sociétal important, notamment en termes de santé publique, et *in fine* de recommander aux organismes de recherche, en fonction des enjeux technologiques et économiques décelés, la mise en place et le développement de travaux interdisciplinaires. La vocation première du réseau n'est donc pas de s'impliquer directement dans des programmes de recherche en les subventionnant, mais de promouvoir les activités liées au fluor et aux produits fluorés dans les divers secteurs de la chimie, des nouvelles technologies (maîtrise de l'énergie, électronique et optoélectronique), des sciences du vivant ou de l'environnement (substitués des CFC, bioagriculture, chimie verte)... Cette action, en amont de toute activité de recherche, se matérialise notamment par l'organisation de journées thématiques sur des sujets émergents ou à conforter, qui permettent des échanges directs, éventuellement transdisciplinaires, entre chercheurs et industriels. Elle se matérialise également par une contribution financière et scientifique permettant aux membres du réseau d'organiser des congrès et séminaires. À titre d'illustration, nous reportons

dans le *tableau I* les manifestations labellisées par le GIS-Fluor ou pour lesquelles il a été fortement impliqué ces trois dernières années.

Signalons également qu'en 1990, à l'initiative de Bernard Langlois, s'est tenu le premier *Colloque francophone de chimie organique du fluor*, dont l'objectif était de donner l'occasion à la communauté des chercheurs impliqués dans le domaine de la chimie organique du fluor, et surtout aux doctorants et jeunes chercheurs (souvent privés de congrès à l'étranger pour raisons budgétaires), de se réunir pendant trois jours et d'échanger, en français, autour de leurs travaux. Depuis sa création, ce colloque a été organisé avec une périodicité de trois ans, le dernier en date s'étant déroulé à Obernai (voir *tableau I*). Pour les prochaines éditions, le bureau exécutif du GIS a décidé de faire évoluer ce type de congrès en fédérant tous les aspects de la chimie du fluor. Ainsi ce colloque, rebaptisé pour la circonstance *Colloque français de la chimie du fluor*, sera marqué par une extension à la chimie inorganique du fluor, et de ce fait, sa durée sera portée à quatre jours. La première édition se tiendra à Gif-sur-Yvette au printemps 2014.

Comme nous venons de le mentionner, le GIS-Fluor n'a pas vocation à s'impliquer directement dans des programmes de recherche. En revanche, il a pour mission de coordonner et de structurer des programmes de recherche multipartenaires afin de répondre à des appels d'offres nationaux (ANR, Ministère) et internationaux (PCRDT de la Communauté européenne, programmes internationaux PICS du CNRS) de soutien à la recherche et au développement technologique. Ainsi, de par son mode d'action, le GIS-Fluor doit permettre de faciliter et d'encourager les contacts et les échanges d'informations entre tous les acteurs du monde de la chimie du fluor et des composés fluorés, d'encourager des actions de coopération entre d'une part les équipes de recherche du secteur public et d'autre part les entreprises, et des actions de formation permanente. Enfin, il constitue un

Tableau I - Manifestations labellisées par le GIS-Fluor ou pour lesquelles il a été fortement impliqué ces trois dernières années.

<i>Fluorures inorganiques : du micro au nano, pour chimie et environnement, applications optiques et électroniques</i>	Journée du GIS-Fluor	Bordeaux	avril 2010
<i>Fluoride materials for energy conversion (FMEC)</i>	en coopération avec l'Electrochemical Society (E.-U.)	Bordeaux	avril 2010
<i>Fluoropolymers 2010</i>		Mèze	juin 2010
<i>Résonance magnétique du fluor 19 (RMN et IRM) pour la chimie thérapeutique, la biologie et l'imagerie médicale</i>	Journée du GIS-Fluor	Châtenay-Malabry	novembre 2010
<i>8^e Colloque francophone de chimie organique du fluor</i>		Obernai	mars 2011
<i>7th French-Japanese seminar on fluorine in material chemistry and electrochemistry</i>		Brissac, Le Mans	mai 2011
<i>Symposium on fluorine chemistry & materials</i>	242 nd ACS national meeting	Denver (E.-U.)	août 2011
<i>4th International conference on carbons for energy storage/ conversion and environment protection</i>		Vichy	septembre 2011
<i>1st Indian international symposium on fluorine chemistry (IISFC)</i>		New-Delhi (Inde)	février 2012
<i>Synthèse et réactivité en milieu fluoré</i>	Journée du GIS-Fluor	Paris	avril 2012
<i>8th French-Japanese seminar on fluorine in material chemistry and electrochemistry</i>		Kyoto (Japon)	juillet 2012
<i>Matériaux hybrides et fluor</i>	Journée du GIS-Fluor	Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines	mars 2013
<i>17th European symposium on fluorine chemistry (ESFC)</i>	www.17-esfc-paris2013.fr	Paris, Faculté de pharmacie	juillet 2013

vecteur de communication pour la promotion d'opérations pédagogiques.

Par ailleurs, l'une des priorités du GIS est aussi de permettre, par l'attribution de bourses de voyage, à des chercheurs débutants (doctorants, post-doctorants) ou confirmés appartenant aux laboratoires affiliés au réseau, de participer à des manifestations nationales ou internationales, et ainsi de promouvoir la recherche menée en France dans le domaine de la chimie du fluor. Le GIS-Fluor se doit également d'être ouvert en direction de tous les groupes travaillant sur le sujet de par le monde. Son site Internet bilingue, géré par Vincent Maisonneuve à l'Université du Maine et régulièrement actualisé, fournit ainsi toutes informations sur la vie du réseau, mais également sur toutes les manifestations scientifiques au niveau international, informations documentaires et bibliographiques, découvertes marquantes, nouvelles technologies et applications... Des documents sur la découverte du fluor et sur les étapes marquantes de son histoire peuvent également être consultés⁽¹⁾.

Conclusion

La recherche française dans le domaine de la chimie du fluor fait preuve d'un grand dynamisme et est largement reconnue au niveau international. Par la création de ce réseau national, le CNRS et les laboratoires membres du GIS-Fluor se sont dotés d'un outil capable de fédérer les compétences et les moyens de recherche en chimie du fluor, d'accroître les synergies entre les mondes académique et industriel, et aussi de promouvoir cette chimie si particulière auprès des étudiants. Pour en savoir plus, nous vous invitons à consulter son site Internet.

(1) NDLR : rappelons qu'Alain Tressaud avait coordonné un numéro spécial de *L'Actualité Chimique* à l'occasion du centenaire du prix Nobel de chimie d'Henri Moissan en 2006 : « Fluor et produits fluorés à l'aube du XXI^e siècle ».

Durant le 17^e Symposium européen sur le fluor (17th ESFC, 21-25 juillet 2013, Faculté de Pharmacie, Paris), une session présidée par Gérard Férey s'est déroulée à la Maison de la Chimie et a été consacrée au Prix International Henri Moissan que gère la Fondation de la Maison de la Chimie. À cette occasion, quatre lauréats récents, à savoir Karl Christe (2000), Darryl D. DesMarteau (2006), Herbert Roesky (2009) et Alain Tressaud (2012), y ont donné une conférence. Pour clore cette journée et pour rendre hommage à Henri Moissan, un film* réalisé par J. Trouchaud et D. Bour a été présenté.

*Film disponible auprès de ABV, 1 avenue des Bleuets, F-77124 Penchard.



H. Groult



A. Tressaud



B. Langlois



D. Bonnet-Delpon



V. Maisonneuve



M.P. Krafft



A. Jourdan

Les auteurs sont les membres du bureau exécutif du Réseau français du fluor*.

Henri Groult¹ (*auteur correspondant*) est directeur de recherche au CNRS et coordinateur du GIS-Fluor.

Alain Tressaud² est directeur de recherche émérite au CNRS et fondateur du GIS-Fluor.

Bernard Langlois³ et **Danièle Bonnet-Delpon**⁴ sont directeurs de recherche émérites au CNRS.

Vincent Maisonneuve est professeur à l'Université du Maine⁵ et responsable du site web du GIS-Fluor.

Marie Pierre Krafft est directrice de recherche au CNRS à l'Institut Charles Sadron de Strasbourg⁶.

Alex Jourdan est ingénieur de recherche-chef de projet chez AREVA⁷.

Jérôme Lacquement est ingénieur de recherche au CEA Marcoule⁸.

Philippe Bonnet est ingénieur de recherche et directeur mondial R & D Gaz fluorés chez Arkema⁹.

Pascal Breuilles est chargé de mission « Partenariats industriels & internationaux » à l'Institut de Chimie du CNRS¹⁰.

* **Contact : henri.groult@upmc.fr, www.reseau-fluor.fr**

¹ Université Pierre et Marie Curie, case 51, Laboratoire PECSA, CNRS UMR 7195, 4 place Jussieu, Bât. F, F-75252 Paris Cedex 05.

Courriel : henri.groult@upmc.fr

² Institut de Chimie de la Matière Condensée de Bordeaux (ICMCB), CNRS, Université Bordeaux, 87 avenue du Dr A. Schweitzer, F-33608 Pessac Cedex (tressaud@icmcb-bordeaux.cnrs.fr).

³ Laboratoire SURCOOF, Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire, UMR 5246 CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1, F-69622 Villeurbanne Cedex (bernard.langlois@univ-lyon1.fr).

⁴ Faculté de pharmacie, Université Paris Sud et CNRS, Laboratoire BioCIS, 5 rue Jean-Baptiste Clément, F-92296 Châtenay-Malabry (daniele.bonnet-delpon@u-psud.fr).

⁵ Institut des Molécules et des Matériaux du Mans, UMR 6283 CNRS, Faculté des Sciences et Techniques, Université du Maine, Avenue Olivier Messiaen, F-72085 Le Mans Cedex 9 (vincent.maisonneuve@univ-lemans.fr).

⁶ Institut Charles Sadron, UPR 22 CNRS, 23 rue du Loess, BP 84047, F-67034 Strasbourg Cedex 2 (marie-pierre.krafft@ics-cnrs.unistra.fr).

⁷ AREVA - CH/DRD, BP 44, F-26701 Pierrelatte Cedex (alex.jourdan@areva.com).

⁸ CEA Marcoule, DEN/DTEC/DIR, F-30207 Bagnols-sur-Cèze (jerome.lacquement@cea.fr).

⁹ Arkema, Centre de recherche Rhône Alpes, Rue Henri Moissan, BP 63, F-69493 Pierre-Bénite (philippe.bonnet@arkema.com).

¹⁰ CNRS, Institut de Chimie, 3 rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (pascal.breuilles@cnrs-dir.fr).



J. Lacquement



P. Bonnet



P. Breuilles

Les isoprostanes, des lipides bioactifs marqueurs du stress oxydant

Thierry Durand, Valérie Bultel-Poncé, Alexandre Guy, Camille Oger et Jean-Marie Galano

Résumé Les acides gras polyinsaturés, connus sous les appellations oméga 3 et oméga 6, sont les constituants majeurs des membranes cellulaires. Certains, comme les oméga 3, sont plébiscités pour leurs propriétés cardioprotectrices. Cet article met en lumière que ces acides gras polyinsaturés sont également les précurseurs de nombreux métabolites oxygénés, générés enzymatiquement ou par un mécanisme oxydatif initié par des radicaux libres. La peroxydation radicalaire des acides arachidonique, docosahexaénoïque et adrénique conduit, *in vivo*, à la formation d'isoprostanes, neuroprostanes et dihomos-isoprostanes. Ces métabolites, dérivés des acides gras polyinsaturés, possèdent un large spectre d'activités biologiques et sont aussi considérés comme les marqueurs du stress oxydant cellulaire les plus significatifs. C'est dans ce contexte que sont présentés les isoprostanes et leurs dérivés, à travers leurs biosynthèses, leur nomenclature IUPAC, la dernière stratégie de synthèse de ces lipides oxydés des auteurs, puis leur rôle comme biomarqueur du stress oxydant et certaines des activités biologiques découvertes jusqu'à aujourd'hui.

Mots-clés **Stress oxydant, acides gras polyinsaturés, isoprostanes, neuroprostanes, biomarqueurs, lipides bioactifs.**

Abstract **Isoprostanes, bioactive lipids, biomarkers of oxidative stress**
Polyunsaturated fatty acids, known as omega 3 and omega 6, are important constituents in all eukaryotic organisms and contribute to the structural integrity of biological membranes. Omega 3 polyunsaturated fatty acids are well known for their cardioprotective effects, but not only. In fact, polyunsaturated fatty acids can generate, by an enzymatic and/or a free-radical initiated mechanism, key metabolites which participate in a variety of pathophysiological processes. Oxidative stress conditions induce free radical-catalyzed peroxidation of polyunsaturated fatty acids and led *in vivo* to the formation of isoprostanes compounds which are now the most reliable indicators of oxidative stress in humans. In this review, the authors present some advances in their knowledge regarding these cyclic polyunsaturated fatty acid metabolites, and how their biological roles may be clarified through new approaches based on analytical and synthetic organic chemistry.

Keywords **Oxidative stress, polyunsaturated fatty acids, isoprostanes, neuroprostanes, biomarkers, bioactive lipids.**

Les acides gras polyinsaturés, tels les oméga 3 et les oméga 6, sont largement médiatisés par l'industrie agroalimentaire, notamment pour leur côté protecteur vis-à-vis des maladies cardiovasculaires, mais on parle moins de leurs multiples rôles physiologiques dans les divers compartiments d'un organisme vivant. Certains de leurs dérivés oxygénés sont plus précisément étudiés depuis quelques années, tant au niveau de leur biosynthèse que de leur activité comme marqueurs de certaines pathologies. Leur synthèse chimique devient alors l'élément incontournable de ces études.

Chez les mammifères, l'acide arachidonique (AA, C20:4 n-6) est présent, estérifié aux phospholipides des membranes cellulaires. Lors d'un stress oxydant, il est peroxydé selon un mécanisme radicalaire qui conduit à la biosynthèse des isoprostanes (IsoP) (*figure 1*). L'augmentation du taux d'isoprostanes est mise en évidence par exemple dans des maladies neurodégénératives ou encore des

maladies cardiovasculaires. La quantification du stress oxydant lipidique est alors possible, par la mesure du taux d'isoprostanes, considérées comme des marqueurs standards de la peroxydation lipidique [1].

La peroxydation radicalaire de l'acide docosahexaénoïque (DHA, C22:6 n-3), acide gras particulièrement présent dans la matière grise du cerveau humain, conduit à la formation des neuroprostanes (NeuroP, *figure 1*), qui pourraient, par analogie, s'avérer être des marqueurs spécifiques du stress oxydant neuronal [2-3].

Chez le primate et chez l'Homme, on note une forte concentration en acide adrénique (AdA, C22:4 n-6) dans la myéline (composant principal de la matière blanche) et la rétine. La peroxydation de l'acide adrénique conduit quant à elle à une nouvelle classe d'isoprostanes, les dihomos-isoprostanes (dihomo-IsoP, *figure 1*) [4].

C'est en 1990 que Morrow *et coll.* ont mis en évidence la formation *in vivo* chez l'Homme des isoprostanes, isomères

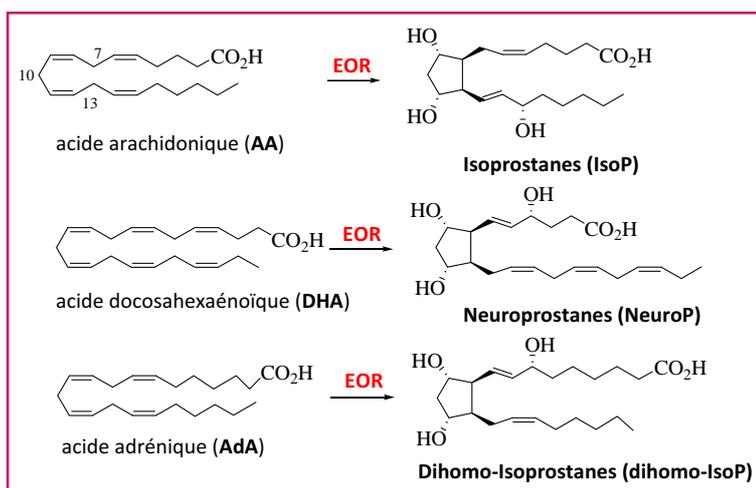


Figure 1 - Métabolites dérivant de la peroxydation radicalaire de différents acides gras polyinsaturés chez les vertébrés.

EOR : espèces oxygénées réactives.

l'oxygène, comme l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), leur confère des qualités de régulateurs de nombreuses fonctions biologiques. Cependant, certaines espèces radicalaires plus réactives, en particulier les radicaux hydroxyles (HO^{\bullet}) ou peroxydes (HOO^{\bullet}) sont à l'origine des réactions de peroxydation des lipides.

La peroxydation de l'acide arachidonique débute par l'abstraction d'un atome d'hydrogène par des espèces telles que HO^{\bullet} ou HOO^{\bullet} , sur l'une des trois positions bis-allyliques C-7, C-10, C-13 (figure 2). Le radical pentadiényle formé réagit avec une molécule de dioxygène moléculaire pour former un radical peroxyde qui subit alors une réaction de cyclisation intramoléculaire, pour former un endoperoxyde et un cycle à cinq carbones. Le radical allylique généré réagit avec une deuxième molécule de dioxygène, provoquant l'arrêt de la séquence réactionnelle. Au final, la réduction de l'endoperoxyde et de l'hydroperoxyde allylique conduit à quatre régioisomères/séries d'isoprostanes (séries 5, 8, 12 et 15). Morrow *et coll.* ont montré que les séries 5 et 15 sont prépondérantes [5].

des prostaglandines (PG), par peroxydation radicalaire de l'acide arachidonique suivant un mécanisme non enzymatique. Afin de déterminer si les isoprostanes possédaient des activités biologiques intrinsèques, l'une d'entre elles, la 15- F_{2t} -IsoP (8-iso-PGF $_{2\alpha}$), a été injectée dans un rein de rat, soit dans une veine périphérique (5 μ g/mn), soit directement dans le rein (0,5-2,0 μ g/kg par mn), avec comme conséquence la réduction de la pression sanguine et du taux de filtration [5]. Les isoprostanes ont donc bien des activités biologiques qui leur confèrent un rôle de médiateur dans un contexte de stress oxydant. De plus, leur quantification dans l'urine et le plasma permet une mesure précise, non invasive et représentative de la peroxydation lipidique chez l'Homme [6].

La formation d'isoprostanes, de neuroprostanes, et très récemment des dihomo-isoprostanes, a été démontré, *in vitro* et *in vivo*, mais leur identification précise et leur quantification dans les liquides biologiques reste encore à étudier. Pour cela, il est nécessaire de disposer des molécules de référence que seuls peuvent apporter les chimistes. Les collaborations entre chimistes, biochimistes et cliniciens sont indispensables pour démontrer le rôle de ces composés oxydés des acides gras polyinsaturés, comme biomarqueurs, mais également leur implication dans diverses autres activités biologiques, telles que celles rapportées précédemment, par exemple dans la rétine et sur le rythme cardiaque.

Peroxydation *in vivo* des acides gras polyinsaturés

Le bon fonctionnement de l'organisme dépend de l'équilibre entre d'une part les espèces pro-oxydantes capables de produire des radicaux libres et de propager une attaque oxydante visant les biomolécules telles que les lipides, et d'autre part un système de défense de l'organisme destiné à les neutraliser, qu'il s'agisse d'antioxydants endogènes ou apportés par l'alimentation.

À l'état naturel, la forme stable du dioxygène, l'oxygène triplet, est un diradical. La faible réactivité des radicaux de

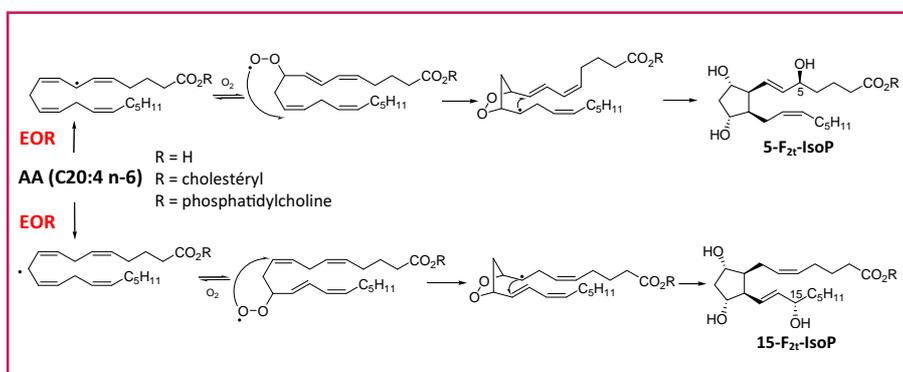


Figure 2 - Mécanisme radicalaire non enzymatique de la formation des isoprostanes. Exemple de la 5- F_{2t} -IsoP et de la 15- F_{2t} -IsoP.

EOR : espèces oxygénées réactives (ex. : OH^{\bullet}).

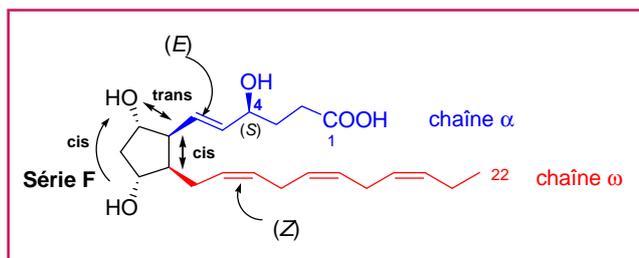
Suivant le même mécanisme, le DHA conduit à huit régioisomères/séries de neuroprostanes, avec prédominance des séries 4 et 20 ; l'acide adrénique conduit à quatre régioisomères/séries de dihomo-isoprostanes, où les séries 7 et 17 sont les plus abondantes [2-4].

Isoprostanes et prostaglandines, analogies et différences

Les isoprostanes sont des isomères des prostaglandines. Leur principale différence est d'ordre structural. En effet, dans le cas des isoprostanes, les chaînes latérales sont orientées en *cis* l'une par rapport à l'autre, alors que dans les prostaglandines, l'orientation est *trans*.

La seconde différence est liée au fait que les isoprostanes sont formées *in situ* par peroxydation, principalement, de l'acide gras polyinsaturé estérifié sous forme de phospholipides membranaires et sont ensuite libérées dans les fluides biologiques par action d'une phospholipase, alors que les prostaglandines sont générées à partir d'acide arachidonique libre.

Enfin, la biosynthèse enzymatique des prostaglandines, via les cyclooxygénases, génère des métabolites énantiomériquement purs alors que la peroxydation radicalaire conduit à de nombreux stéréo- et régioisomères d'isoprostanes sous forme racémique. Il a ainsi été nécessaire de définir une

Figure 3 - La 4-F_{4t}-NeuroP.

nomenclature afin de nommer précisément ces différents régioisomères, et de standardiser leur dénomination afin de fournir à tous les scientifiques une même référence. Cette nomenclature, développée par Taber *et coll.* [7], a été reconnue par l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) et sera utilisée dans cet article.

La première classe d'isoprostanes découverte a été la série F. Cette dénomination provient de la structure des prostaglandines : un cycle à cinq carbones possédant deux chaînes latérales et deux fonctions alcool. S'appuyant sur l'analogie avec les prostaglandines, l'alcool allylique est par convention de configuration absolue S pour décrire les isoprostanes. L'épimère de cette position conduira à une configuration absolue R et le terme « épi » sera mentionné dans le nom de la molécule (figure 3).

La chaîne α est celle qui porte l'acide carboxylique, la seconde chaîne est notée ω par analogie à la nomenclature des lipides.

Ainsi, la position de l'alcool allylique donne le numéro de la série (ex : 4-F_{4t}-NeuroP = série 4), qui est suivi du type de série (ici série F). En indice sont indiqués le nombre d'insaturations portées par les chaînes latérales et leurs positions relatives à l'alcool porté par le cyclopentane (ici en trans = t).

Synthèses totales des isoprostanes et de leur analogues

La synthèse totale des métabolites des acides gras polyinsaturés, énantiomériquement enrichis, répond à un double défi. D'une part, il s'agit de rechercher la ou les stratégie(s) offrant la plus grande souplesse pour élaborer la synthèse d'un grand nombre de métabolites lipidiques⁽¹⁾. D'autre part, il est nécessaire de synthétiser des composés purs et bien identifiés pour en étudier précisément les effets biologiques.

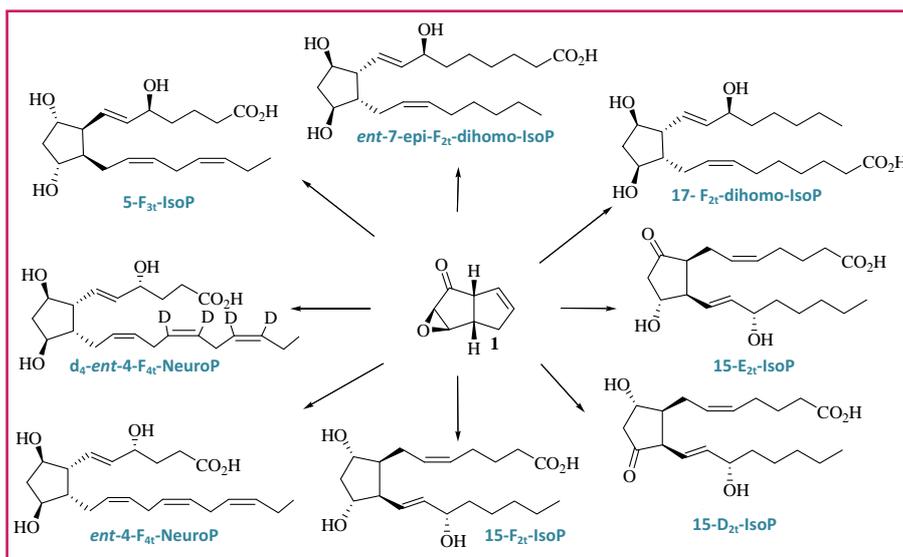
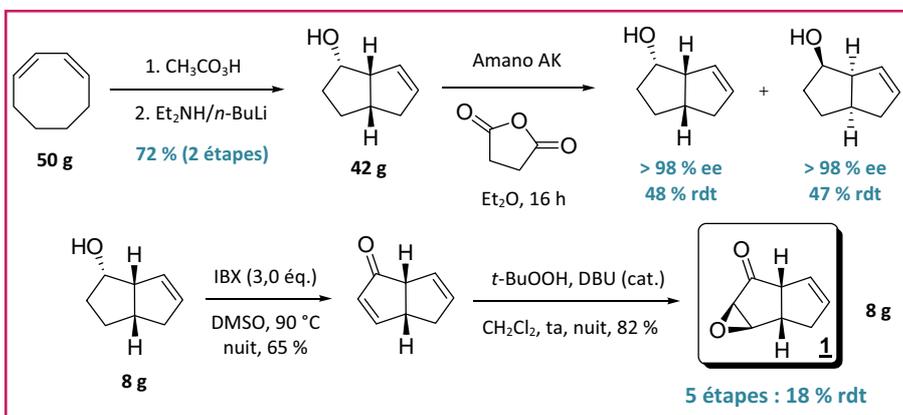
Au cours des dernières années, notre équipe a expérimenté plusieurs stratégies, dont la plus récente, particulièrement efficace, est basée sur l'obtention d'un intermédiaire clé, un bicyclo[3.3.0]octène céto-époxyde **1** [8] à partir duquel les synthèses divergent afin d'obtenir les différentes séries d'isoprostanes, neuroprostanes et dihomoisoprostanes (figure 4).

Le 1,3-cyclooctadiène, commercial, subit une monoépoxydation suivie d'une réaction d'insertion CH pour conduire à un alcool

bicyclique sous forme racémique. Ce composé est déracémisé en présence de lipase Amano AK et d'anhydride succinique, et les deux alcools énantiomériquement enrichis sont obtenus avec de très bons rendements et de très bons excès énantiomériques, par simples extractions liquide/liquide. L'alcool bicyclique est oxydé en énone en présence d'IBX (acide 2-iodoxybenzoïque), puis une réaction d'époxydation régiosélective de l'énone permet d'obtenir le céto-époxyde **1** (figure 5).

Après plusieurs étapes – réduction chimiosélective, protection, ozonolyse/réduction et protection régiosélective –, les chaînes latérales sont introduites par réaction de Wittig, d'Horner-Wadworth-Emmons et de métathèse. Des protections orthogonales ont permis l'obtention d'isoprostanes de série F, mais également des séries D et E (figure 4). De plus, des modifications des chaînes latérales ont permis les synthèses de dihomoisoprostanes et de neuroprostanes (figure 4) [9-11]. D'autres séries d'isoprostanes et neuroprostanes sont en cours de synthèse.

L'obtention par les chimistes de ces métabolites oxygénés, purs et en quantité suffisante, est indispensable pour que biologistes et cliniciens puissent réaliser les études nécessaires pour éclairer le rôle biologique de tels lipides sur différents modèles *in vivo* ou *in vitro* [1]. La littérature rapporte plusieurs de ces études [12], notamment depuis que certains isoprostanes (comme la 15-F_{2t}-IsoP) sont commercialement disponibles.

Figure 4 - Synthèses des IsoP/NeuroP/Dihomo-IsoP à partir du céto-époxyde **1**.Figure 5 - Stratégie de synthèse de l'intermédiaire clé : le céto-époxyde **1**.

Par ailleurs, la détection et l'identification de ces lipides dans les fluides comme le plasma et l'urine apportent des informations sur les tissus qui sont le siège des attaques oxydantes, puisque, comme nous l'avons vu, certains acides gras polyinsaturés sont concentrés dans des tissus spécifiques, comme le DHA dans les neurones, l'acide adrénique dans la myéline ; la quantification de ces lipides donne des informations sur la gravité de cette attaque.

La quantification des isoprostanes et de leurs analogues

La quantité d'isoprostanes présentes dans les fluides biologiques dépend de nombreux facteurs, dont l'âge, le sexe et les variations physiopathologiques dues à différentes maladies. De plus, des facteurs exogènes comme le régime alimentaire, la pratique du sport, le statut de fumeur ou de non-fumeur, etc. affectent également le taux basal d'isoprostanes.

Un grand nombre de méthodologies sont à présent disponibles pour le dosage des isoprostanes [1, 13]. La chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse GC-MS en ionisation chimique en mode négatif est de loin la plus couramment utilisée. Elle nécessite de « dériver » la biomolécule : la fonction acide carboxylique des isoprostanes est dérivée en ester pentafluorobenzyle, et les fonctions alcool en éthers de triméthylsilyle. L'ionisation chimique fournit des spectres de masse caractéristiques, présentant peu de fragments. Les étalons internes utilisés pour la quantification des biomolécules sont majoritairement des isoprostanes deutérées disponibles commercialement. Les métabolites urinaires des isoprostanes peuvent être mesurés sur une période de temps prolongée, ce qui a permis de montrer la formation chez l'Homme, parmi d'autres métabolites, de la 2,3-dinor-5,6-dihydro-15-F_{2t}-IsoP à partir de la 15-F_{2t}-IsoP [6, 14].

Parallèlement à la spectrométrie de masse, des kits de type Elisa (EIA) ou radio-immunologiques (RIA) ont été développés [15]. Ils sont relativement simples et rapides à mettre en œuvre, cependant leur précision est compromise par des interférences avec des substances présentes dans les fluides biologiques étudiés. Des étapes de purification sont donc nécessaires avant d'effectuer le test.

Les analyses par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) utilisées pour le dosage des isoprostanes utilisent la LC en phase inverse et l'électrospray ESI/MS en mode positif [16]. Les échantillons biologiques peuvent être purifiés sur colonne d'immuno-affinité (IAC), puis ensuite sur phase inverse avant l'analyse par ESI/MS. Les dosages par LC-MS en tandem ESI/MS/MS ont permis la discrimination des épimères sur le carbone portant la fonction alcool allylique d'une même isoprostane. Les métabolites de la 15-F_{2t}-IsoP ont également été dosés par cette méthode [17-20].

Les applications en médecine humaine

Les métabolites de ces acides gras sont reconnus comme marqueurs dans plusieurs pathologies humaines sérieuses ou graves. Grâce à nos compétences en synthèse et en analyse, nous avons pu établir une collaboration efficace avec plusieurs laboratoires, français et étrangers, particulièrement dans les trois exemples rapportés ci-après.

Le diagnostic du syndrome de Rett

En collaboration avec l'équipe de Claudio de Felice, neuropédiatre en Italie, nous avons récemment montré que les

F_{2t}-dihomo-isoprostanes sont des marqueurs spécifiques de la dégradation de la myéline dans le stade 1 (0 à 18 mois) du syndrome de Rett. Il s'agit d'une maladie génétique rare (1/10 000 naissances), neurodéveloppementale, ayant pour particularité de toucher principalement les filles, en raison de mutations sur le chromosome X [21]. Ce syndrome s'exprime selon quatre stades successifs, dont le premier est très difficile à diagnostiquer car souvent confondu avec l'autisme. Nous avons montré que dans le premier stade de la maladie, le taux plasmatique de F_{2t}-dihomo-isoprostanes est de 185,9 pg/mL (contre 1,2 pg/mL chez un sujet sain). Ce taux diminue au cours des trois stades suivants, passant à 3,75 au stade 2, puis à 2,65 au stade 3, et enfin à 2,53 pg/mL au stade 4. Un nourrisson porteur de la maladie (anomalie du gène MECP2) naîtra apparemment en bonne santé, et il ne développera les premiers signes cliniques visibles (développement de graves troubles neurologiques, psychomoteurs, gastriques et pulmonaires) qu'entre 6 et 18 mois. Le taux plasmatique élevé en F_{2t}-dihomo-isoprostanes au premier stade de la maladie semble indiquer que l'attaque oxydante cérébrale est alors à son paroxysme, et qu'il donne une information pertinente sur l'évolution probable de la maladie. En effet, nous avons montré que le taux plasmatique de F_{2t}-isoprostanes et de F₄-neuroprostanes est corrélé avec la gravité des effets cliniques observés [22]. Ce qui confirme l'intérêt des dihomoisoprostanes, qui seraient alors de nouveaux biomarqueurs précoces du syndrome de Rett.

La fonction visuelle : effets biologiques des isoprostanes et neuroprostanes

Catherine Opere (Creighton University, Omaha) a testé différentes isoprostanes et neuroprostanes synthétisées par notre équipe : 5-F_{2t}-IsoP et 5-*epi*-F_{2t}-IsoP (dérivant de l'acide arachidonique) ; 4-F_{3t}-NeuroP et 4-*epi*-F_{3t}-NeuroP (dérivant de l'acide docosapentaénoïque, DPA C22:5 n-6) ; 4(*RS*)-F_{4t}-NeuroP (dérivant du DHA). Elle observe deux types d'inhibition de la sécrétion d'aspartate. Les isoprostanes et neuroprostanes dont l'alcool allylique est de configuration *S*, (5-F_{2t}-IsoP, 4-F_{3t}-NeuroP), ainsi que la 4(*RS*)-F_{4t}-NeuroP, présentent un minimum d'inhibition pour une concentration de 10⁻⁸ à 10⁻⁷ M respectivement. Les isoprostanes et neuroprostanes dont l'alcool allylique est de configuration *R* présentent un effet dose-réponse. Cependant, la 5-*epi*-F_{2t}-IsoP active les récepteurs EP₁, alors que la 4-*epi*-F_{3t}-NeuroP active les récepteurs EP₂, EP₃ ou DP et non les EP₁ [23].

Ainsi, les isoprostanes et neuroprostanes synthétiques montrent effectivement une activité modulatrice de la circulation sanguine dans la rétine.

Les acides gras oméga 3, leurs métabolites et l'arythmie cardiaque

Depuis les années 1970, plusieurs études scientifiques ont montré qu'une consommation accrue d'huile de poisson, riche en acides gras polyinsaturés oméga 3, avait des effets cardioprotecteurs [24]. Ils ne préviennent pas l'infarctus, mais ils agissent en réduisant les arythmies, ces irrégularités du rythme cardiaque qui se produisent après un infarctus et peuvent provoquer le décès soudain du patient. À l'heure actuelle, leurs mécanismes d'action sont encore débattus et il n'existe pas de traitement efficace pour ces arythmies. Chimistes et physiologistes associés se proposent d'apporter des réponses à ces questions.

Les acides gras polyinsaturés, comme nous l'avons vu ci-dessus, peuvent être oxydés au sein même des phospholipides membranaires et libérés dans les fluides biologiques. Judé

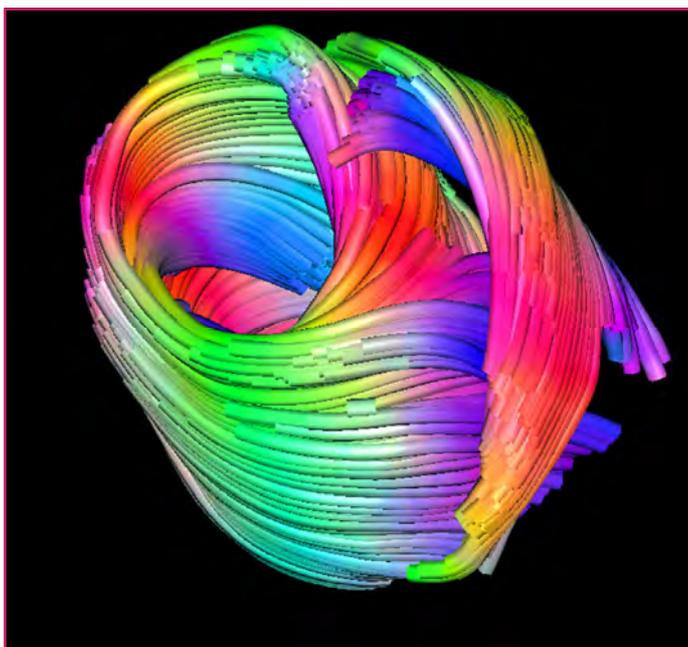


Figure 6 - Cœur de porc observé grâce à l'imagerie par résonance magnétique de diffusion (IRM de diffusion). En mesurant les déplacements microscopiques des molécules d'eau au sein des fibres musculaires cardiaques, cette technique permet de reconstituer l'organisation de ces fibres (« spaghettis » multicolores). Leur orientation est un bon indicateur de l'intégrité et de la fonctionnalité du cœur (UMR 5220, Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé (CREATIS), Villeurbanne).

et coll. ont donc émis l'hypothèse que des métabolites oxygénés dérivant de leur peroxydation pourraient avoir une activité anti-arythmique [25]. Dans un premier temps, nous avons réalisé la synthèse de ces métabolites oxygénés (isoprostanes et neuroprostanes). Une fois disponibles en quantité suffisante, leurs effets biologiques ont été testés par Jean-Yves Leguennec et son équipe de physiologistes (INSERM, Montpellier) sur les cellules cardiaques d'animaux sains ou ayant subi un infarctus du myocarde. Leur potentiel anti-arythmique a ainsi pu être évalué. En parallèle, nous étudions une méthode pour mesurer la quantité des métabolites des acides gras polyinsaturés dans le plasma, ce qui nous permettra de déterminer la concentration à laquelle ces isoprostanes seraient actives.

Les résultats de cette approche originale viennent de faire l'objet d'un brevet [26] en mettant à jour une nouvelle famille d'anti-arythmiques potentiels, et une étude approfondie permettra de préciser les mécanismes complexes conduisant à l'effet anti-arythmique de ces métabolites oxygénés de l'acide arachidonique et du DHA.

Conclusion

Les voies enzymatiques (cyclooxygénases, lipoxygénases) de la cascade arachidonique ont fourni un nombre important de métabolites oxygénés cycliques et acycliques, dont les prostaglandines biologiquement actives décrites à l'aube des années 1930.

La biosynthèse des isoprostanes, dérivant d'une peroxydation de l'acide arachidonique, non enzymatique mais catalysée par l'action des radicaux libres, a été mise en évidence chez l'Homme dans les années 1990 et a ouvert l'ère des isoprostanes. Par la suite, l'étude de la peroxydation des

différents acides gras polyinsaturés a conduit à décrire les neuroprostanes (issues du DHA) et les F_{2t}-dihomo-IsoP (issues de l'AdA). Grâce à la synthèse organique, ces métabolites oxygénés cycliques ont pu être détectés et éventuellement quantifiés dans différents fluides biologiques. Il a ainsi été établi que ces métabolites sont d'excellents marqueurs du stress oxydant lipidique. La contribution du chimiste, indispensable pourvoyeur en molécules pures et structurellement bien définies, a déjà conduit à l'identification de certaines des activités biologiques attribuables aux isoprostanes et neuroprostanes. La collaboration entre chimistes, biochimistes et cliniciens permet déjà et devrait permettre dans les prochaines années, de préciser les mécanismes biologiques et cellulaires mis en jeu, et peut-être de nouvelles cibles thérapeutiques nous seront alors dévoilées.

Les auteurs remercient tous leurs collaborateurs : chimistes, biochimistes, cliniciens, biologistes, ainsi que le CNRS, le Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, l'Université Montpellier 1 (BQR 2008 et 2011), le PEP II INSB-INC, la Fondation pour la Recherche Médicale (DCM20111223047) et l'INRA (INRA-AlimH 2008-2010) pour leurs contributions financières.

Note et références

- [1] D'autres équipes de chimistes se sont intéressées aux isoprostanes et différentes stratégies de synthèse ont été décrites dans la littérature. Celles-ci sont résumées dans une revue publiée en 2008 [1].
- [2] Jahn U., Galano J.M., Durand T., Beyond prostaglandins: chemistry and biology of cyclic oxygenated metabolites formed by free-radical pathways from polyunsaturated fatty acids, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, p. 5894.
- [3] Nourooz-Zadeh J., Liu E.H., Anggard E., Halliwell B., F₄-isoprostanes: a novel class of prostanoids formed during peroxidation of docosahexaenoic acid (DHA), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1998**, *242*, p. 338.
- [4] Roberts II L.J., Montine T.J., Markesbery W.R., Tapper A.R., Hardy P., Chemtob S., Dettbarn W.D., Morrow J.D., Formation of isoprostane-like compounds (neuroprostanes) *in vivo* from docosahexaenoic acid, *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273*, p. 13605.
- [5] VanRollins M., Woltjer R.L., Yin H., Morrow J.D., Montine T.J., F₂-Dihomo-isoprostanes arise from free radical attack on adrenergic acid, *J. Lipid Res.*, **2008**, *49*, p. 995.
- [6] Morrow J.D., Hill K.E., Burk R.F., Nammour T.M., Badr K.F., Roberts II L.J., A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced *in vivo* in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism, *PNAS*, **1990**, *87*, p. 9383.
- [7] Special issue: Lipid biochemistry, metabolism, and signaling, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*(10), p. 5817-6512.
- [8] Taber D.F., Morrow J.D., Roberts II L.J., A nomenclature system for isoprostanes, *Prostaglandins*, **1997**, *53*, p. 63.
- [9] Oger C., Brinkmann Y., Bouazzaoui S., Durand T., Galano J.-M., Stereoccontrolled access to isoprostanes via a bicyclo[3.3.0]octene framework, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, p. 5087.
- [10] Brinkmann Y., Oger C., Guy A., Durand T., Galano J.M., Total synthesis of 15-D_{2t}- and 15-epi-15E_{2t}-isoprostanes, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, p. 2411.
- [11] Oger C., Bultel-Poncé V., Guy A., Balas L., Rossi J.-C., Durand T., Galano J.M., The handy use of Brown's catalyst for a skipped diyne deuteration: application to the synthesis of a d₄-labelled-F_{4t} neuroprostaglandin, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, p. 13976.
- [12] Oger C., Bultel-Poncé V., Guy A., Durand T., Galano J.-M., Total syntheses of isoprostanes derived from AdA and EPA, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, p. 2621.
- [13] Milne G.L., Yin H., Hardy K.D., Davies S.S., Roberts L.J., Isoprostane generation and function, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, p. 5973.
- [14] Berdeaux O., Scruel O., Cracowski J.-L., Durand T., F₂-isoprostanes: review of analytical methods, *Curr. Pharm. Anal.*, **2006**, *2*, p. 69.
- [15] Schwedhelm E., Tsikas D., Durand T., Gutzki F.-M., Guy A., Rossi J.-C., Frolich J.C., Tandem mass spectrometric quantification of 8-iso-prostaglandin F₂[alpha] and its metabolite 2,3-dinor-5,6-dihydro-8-iso-prostaglandin F₂[alpha] in human urine, *J. Chromatogr. B: Biomedical Sciences and Applications*, **2000**, *744*, p. 99.
- [16] Basu S., Radioimmunosassay of 8-iso-prostaglandin F₂[alpha]: an index for oxidative injury via free radical catalysed lipid peroxidation, *Prostaglandins, Leukotrienes Essent. Fatty Acids*, **1998**, *58*, p. 319.
- [17] Michel F., Bonnefont-Rousselot D., Mas E., Drai J., Théron P., Biomarkers of lipid peroxidation: analytical aspects, *Annales de Biologie Clinique*, **2008**, *66*, p. 605.
- [18] Liang Y., Wei P., Duke R.W., Reaven P.D., Harman S.M., Cutler R.G., Heward C.B., Quantification of 8-iso-prostaglandin-F₂[alpha] and 2,3-dinor-8-iso-prostaglandin-F₂[alpha] in human urine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Free Radic. Biol. Med.*, **2003**, *34*, p. 409.

- [18] Brose S.A., Thuen B.T., Golovko M.Y., LC/MS/MS method for analysis of Ev(2) series prostaglandins and isoprostanes, *J. Lipid Res.*, **2011**, *52*, p. 850.
- [19] Medina S., Domínguez-Perles R., Gil J., Ferreres F., García-Viguera C., Martínez-Sanz J., Gil-Izquierdo A., A ultra-pressure liquid chromatography/triple quadrupole tandem mass spectrometry method for the analysis of 13 eicosanoids in human urine and quantitative 24 hour values in healthy volunteers in a controlled constant diet, *Rapid Commun Mass Spectrom.*, **2012**, *26*, p. 1249.
- [20] Prasain J.K., Arabshahi A., Taub P.R., Sweeney S., Moore R., Sharer J.D., Barnes S., Simultaneous quantification of F2-isoprostanes and prostaglandins in human urine by liquid chromatography tandem-mass spectrometry, *J. Chromatogr. B*, **2013**, *913-914*, p. 161.
- [21] De Felice C., Signorini C., Durand T., Oger C., Guy A., Bultel-Poncé V., Galano J.-M., Ciccoli L., Leoncini S., D'Esposito M., Filosa S., Pecorelli A., Valacchi G., Hayek J., F2-dihomo-isoprostanes as potential early biomarkers of lipid oxidative damage in Rett syndrome, *J. Lipid Res.*, **2011**, *52*, p. 2287.
- [22] De Felice C., Signorini C., Durand T., Ciccoli L., Leoncini S., D'Esposito M., Filosa S., Oger C., Guy A., Bultel-Poncé V., Galano J.M., Pecorelli A., De Felice L., Valacchi G., Hayek J., Partial rescue of Rett syndrome by ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) oil, *Genes and Nutrition*, **2012**, *7*, p. 447.
- [23] Jamil J., Wright A., Harrison N.C., Kegey E., Flowers A.F., Flyod N.J., Kotera C., Guy A., Galano J.-M., Durand T., Njie-Mbye Y.F., Ohia S.E., Opere C.A., Regulation of [3H]D-aspartate release by the 5-F2t-isoprostane and its 5-epimer in isolated bovine retina, *Neurochem Res.*, **2012**, *37*, p. 574.
- [24] GISSI-Prevenzione Investigators, Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial, *Lancet*, **1999**, *354*, p. 447.
- [25] Judé S., Bedut S., Roger S., Pinault M., Champeroux P., White E., Le Guennec J.-Y., Peroxidation of docosahexaenoic acid is responsible for its effects on I TO and I SS in rat ventricular myocytes, *Br. J. Pharmacol.*, **2003**, *139*, p. 816.
- [26] Le Guennec J.-Y., Galano J.M., Oger C., Thireau J., Roy J., Bultel-Poncé V., Guy A., Durand T., *Methods and pharmaceutical composition for the treatment and prevention of cardiac arrhythmias*, European patent EP12306519.3, 5 décembre 2012.



T. Durand



V. Bultel-Poncé



A. Guy



C. Oger

Thierry Durand (*auteur correspondant*), directeur de recherche au CNRS, est directeur du département Lipides de l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) et responsable de l'équipe Synthèse de Lipides Bioactifs*.

Valérie Bultel-Poncé est ingénieure d'études à l'Université Montpellier 1*.

Alexandre Guy est ingénieur de recherche au CNRS*.

Camille Oger est maître de conférences à l'Université Montpellier 1 et présidente de la section régionale Languedoc-Roussillon de la Société Chimique de France.

Jean-Marie Galano est chargé de recherche au CNRS*.



J.-M. Galano

* Institut des Biomolécules Max Mousseron IBMM, UMR 5247 CNRS/ Université Montpellier 1/Université Montpellier 2/ENSCM, Faculté de Pharmacie, 15 avenue Charles Flahault, F-34093 Montpellier Cedex 05. Courriel : Thierry.Durand@univ-montp1.fr

From Pharma to Cosmetics
High quality manufacturing

MINASOLVE[®]

Bio-ingredients for your applications

- Preservative solutions
- Actives and green ingredients



Propriétés chiroptiques de cryptophanes hydrosolubles énantiopurs

Aude Bouchet, Thierry Brotin, Dominique Cavagnat et Thierry Buffeteau

Résumé

Les cryptophanes sont des molécules cages capables de piéger des espèces invitées de différentes natures (halogénométhanés, xénon, cations) dans leur cavité. Les auteurs de cet article se sont intéressés aux propriétés d'encapsulation présentées par des cryptophanes hydrosolubles optiquement actifs. La chiralité de ces systèmes a été utilisée pour étudier leurs propriétés de complexation au moyen de techniques chiroptiques : polarimétrie, dichroïsme circulaire électronique (ECD) et dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD), cette dernière technique étant associée à des calculs de chimie théorique. Les effets de différents paramètres, tels que le pH de la solution et la nature des contre-ions, sur la complexation de molécules invitées ont été analysés. Les modifications conformationnelles induites sur les cryptophanes lors de l'encapsulation ont pu être déterminées par spectroscopies ECD et VCD. De plus, les propriétés d'énantiodiscrimination des cryptophanes hydrosolubles vis-à-vis de petites molécules chirales (époxydes) ont également été mises en évidence. Enfin, les auteurs ont montré que certains cryptophanes hydrosolubles présentent une affinité exceptionnelle vis-à-vis du césium en solution.

Mots-clés

Spectroscopie, dichroïsme circulaire, modélisation moléculaire, chiralité, interactions hôte/invité.

Abstract

Chiroptical properties of enantiopure water-soluble cryptophanes

Cryptophanes are cage molecules able to trap guest species of variable nature (halomethanes, xenon, cations) in their inner cavity. The authors of this article have been interested in the encapsulation properties of enantiopure water-soluble cryptophanes. The chirality of these systems has been exploited to study their complexation properties using chiroptical techniques: polarimetry, electronic circular dichroism (ECD) and vibrational circular dichroism (VCD), the latter being associated with theoretical calculations. The effects of different parameters, such as the pH of the solution and the nature of the counter-ions, on the complexation of guest molecules have been analyzed. The conformational changes induced on the cryptophanes upon encapsulation have been determined by ECD and VCD spectroscopies. In addition, the enantiodiscrimination properties of water-soluble cryptophanes towards small chiral guests (epoxide) have been also evidenced. Finally, the authors have shown that these host molecules exhibit an exceptional affinity for the cesium cations in aqueous solution.

Keywords

Spectroscopy, circular dichroism, molecular modelisation, chirality, host/guest interactions.

L'étude des systèmes « hôte/invité » est un domaine important de la chimie supramoléculaire [1]. L'intérêt de ces systèmes repose sur leurs propriétés de reconnaissance moléculaire qui implique généralement une complémentarité de forme, de charge et de taille entre les deux partenaires. La caractérisation et la compréhension des divers paramètres favorisant ou non cette reconnaissance moléculaire s'avèrent alors essentielles pour l'élaboration de composés hôtes optimisés pour l'encapsulation d'espèces invitées spécifiques [2]. Ces systèmes présentent un réel intérêt dans le cadre de la détection de cibles spécifiques en milieu biologique [3], de la catalyse [4], ou encore du transport de molécules actives [5].

Les cryptophanes constituent une classe importante de molécules hôtes capables d'encapsuler divers substrats neutres ou chargés. Le nom *cryptophane* tire son origine du grec ancien « κρυπτος » (kruptos), caché, et « φαίνεν » (faynein), apparaître, qui évoque ce qui est relatif à l'apparence, à la forme. Ce sont des cages moléculaires comportant une cavité lipophile qui leur permet d'accueillir des espèces invitées

de taille et de nature variables. Ces molécules sont constituées de deux unités cyclotribenzylènes (CTB) reliées entre elles par trois chaînes dont la nature et la longueur peuvent varier. Par exemple, le cryptophane-A et ses dérivés, qui sont de loin les systèmes les plus abondamment décrits dans la littérature [6], sont caractérisés par deux unités CTB reliées par trois chaînes dioxéthylènes.

Depuis la synthèse du premier cryptophane réalisé par A. Collet et J. Gabard en 1981 [7], de nombreuses autres molécules de ce type ont été préparées pour diverses applications. Ces systèmes présentent par exemple une forte affinité pour le xénon et sont donc d'excellents candidats pour la détection d'événements biologiques, associées à de l'imagerie RMN du xénon hyperpolarisé [8]. Ils présentent également une bonne affinité pour de petites molécules halogénées [9]. Cependant, les cryptophanes sont essentiellement solubles en milieu organique et très peu d'études ont été rapportées jusqu'à présent sur leurs propriétés de complexation en milieu aqueux.

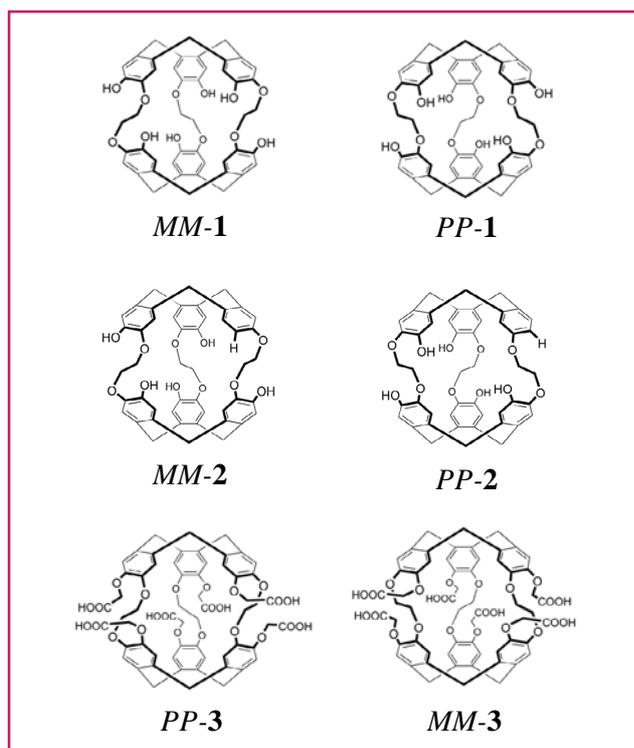


Figure 1 - Structure des cryptophanes-A hexa-hydroxyle (MM-1, PP-1), penta-hydroxyle (MM-2, PP-2) et hexa-acide (PP-3, MM-3). Les deux énantiomères de chacun des trois cryptophanes sont présentés.

Par ailleurs, certains cryptophanes présentent une chiralité de structure, dite « chiralité inhérente », qui leur est conférée par la position *anti* des trois chaînes reliant les unités CTB [10-11]. Les progrès réalisés dans la synthèse de ces molécules ont permis de les obtenir sous leur forme énantiopure.

L'objectif de cette étude a consisté à tirer profit de la chiralité de ces molécules pour étudier les propriétés de complexation des cryptophanes hydrosolubles par l'utilisation de diverses techniques chiroptiques. Nous avons étudié trois cryptophanes hydrosolubles, dont les structures sont présentées sur la figure 1 : le cryptophane-A hexa-hydroxyle (1), le cryptophane-A penta-hydroxyle (2) et le cryptophane-A hexa-acide carboxylique (3). Ces trois composés possèdent un volume de cavité semblable mais différent par la nature de leurs substituants fixés sur les noyaux benzéniques. De plus, les cryptophanes 1 et 3 ont une symétrie D_3 alors que le cryptophane 2 possède une symétrie C_1 . Un des enjeux de ce travail a consisté à déterminer dans quelle mesure ces paramètres structuraux pouvaient influencer les propriétés de complexation de ces molécules hôtes. L'utilisation de différentes techniques d'analyse physico-chimiques, apportant des informations complémentaires pour la compréhension de ces systèmes, a été alors nécessaire. Ainsi, ces molécules ont fait l'objet d'une étude systématique par les trois techniques chiroptiques que sont la polarimétrie, le dichroïsme circulaire électronique (ECD) et le dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD), cette dernière technique étant associée à des calculs de chimie théorique au niveau DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité). De plus, des calculs de dynamique moléculaire (MD) ont été effectués sur les complexes en solution aqueuse, afin d'appuyer les résultats expérimentaux. Des expériences d'absorption infrarouge (IR), de RMN ^1H et ^{133}Cs et des mesures de calorimétrie à titrage isotherme (ITC) ont complété cette étude.

Influence des conditions expérimentales

Nous avons montré que les propriétés chiroptiques des cryptophanes hydrosolubles sont très sensibles aux conditions expérimentales utilisées. En effet, l'allure des spectres ECD et VCD de ces composés est fortement dépendante du pH de la solution aqueuse [12]. Les cryptophanes étudiés étant solubles uniquement en milieu basique, le pH de la solution contrôle la déprotonation des fonctions phénols. Les spectres IR expérimentaux, associés à des calculs DFT pour les formes phénol et phénolate des composés 1 et 2, ont permis d'estimer le taux de déprotonation des cryptophanes pour un pH donné. Le pH de la solution est donc un paramètre qu'il est nécessaire de contrôler pour assurer la cohérence de nos analyses et l'interprétation correcte des spectres VCD.

D'autre part, nous avons montré que la nature du contre-ion présent dans la solution aqueuse (Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+) influence considérablement les propriétés chiroptiques de ces systèmes [12]. En particulier, les valeurs du pouvoir rotatoire, obtenues par polarimétrie, varient de façon importante lorsque le contre-ion change : elles peuvent alors être aussi bien positives que négatives pour un même énantiomère (tableau I). Il convient par conséquent d'être très prudent lorsqu'il s'agit de déterminer la configuration absolue de cryptophanes hydrosolubles et l'utilisation d'autres techniques chiroptiques est alors indispensable.

Tableau I - Rotations optiques $[\alpha]_T^\lambda$ données en $10^{-1} \cdot \text{deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ des cryptophanes MM-1 et PP-2 en solution aqueuse contenant les contre-ions Li^+ , Na^+ , K^+ ou Cs^+ .

Les erreurs expérimentales sont estimées à $\pm 5\%$. Les concentrations en cryptophanes sont de 0,20 g/100 mL pour MM-1 et 0,12 g/100 mL pour PP-2. ^[a]Valeurs de rotations optiques obtenues avec des erreurs expérimentales supérieures à 5 %, car très proches de 0.

	Solvant	$[\alpha]_{25}^{589}$	$[\alpha]_{25}^{577}$	$[\alpha]_{25}^{546}$	$[\alpha]_{25}^{436}$
MM-1	H ₂ O/LiOH	+ 10,4	+ 10,6	+ 11,2	+ 22,9
	H ₂ O/NaOH	+ 0,8 ^[a]	+ 1,8 ^[a]	+ 2,7 ^[a]	- 3,1 ^[a]
	H ₂ O/KOH	- 47,9	- 51,5	- 60,6	- 153,2
	H ₂ O/CsOH	- 36,1	- 38,6	- 46,7	- 120,5
PP-2	H ₂ O/LiOH	- 27,0	- 31,4	- 35,2	- 57,7
	H ₂ O/NaOH	- 37,1	- 40,6	- 46,4	- 74,2
	H ₂ O/KOH	+ 60,6	+ 64,8	+ 78,5	+ 197,6
	H ₂ O/CsOH	+ 39,1	+ 42,5	+ 52,3	+ 152,4

Complexation de molécules neutres achirales

L'encapsulation de molécules neutres, comme les dérivés halogénés (CHCl_3 , CH_2Cl_2 ...), induit également des changements importants des pouvoirs rotatoires et affecte de façon importante les spectres ECD et VCD des cryptophanes 1 et 2 (figure 2). Des modifications spectrales très nettes apparaissent sur les bandes ECD correspondant aux transitions π - π^* $^1\text{B}_0$ et $^1\text{L}_0$ (notation de Platt) des cycles aromatiques des cages 1 et 2 (figure 2A). Celles-ci n'apparaissent pas lorsque les cryptophanes sont en présence de méthane ou de tétrachlorométhane : le méthane possède en effet un volume moléculaire trop petit par rapport au volume de la cage,

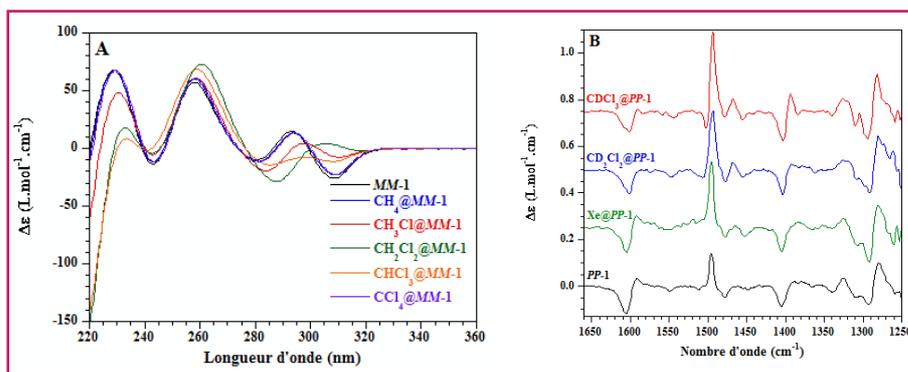


Figure 2 - (A) Spectres ECD du cryptophane *MM-1* en présence des différents dérivés chlorés du méthane en solution de $H_2O + NaOH$ ($[NaOH] = 0,1 M$). (B) Spectres VCD de *PP-1* et de ses complexes avec le xénon, le dichlorométhane et le chloroforme en solution de $D_2O + NaOD$ ($[NaOD] = 0,21 M$; $[PP-1] = 0,03 M$).

estimé à environ 95 \AA^3 pour une conformation *trans* des trois chaînes dioxyéthylènes. Le tétrachlorométhane a quant à lui un volume moléculaire trop important ($\sim 87 \text{ \AA}^3$) qui ne lui permet pas d'entrer à l'intérieur des cryptophanes. Lorsque le volume de l'espèce invitée est bien adapté à celui de la cavité, les modifications des spectres ECD sont plus ou moins marquées selon le volume de la molécule invitée. Plus ce volume est important, plus la cage est contrainte et plus les modifications spectrales sont importantes par rapport à la cage « vide ». Des modifications sont également observées sur les spectres VCD (figure 2B) [12].

Le calcul des spectres VCD théoriques par DFT, associé à des simulations de dynamique moléculaire, a permis d'attribuer ces modifications spectrales à des changements conformationnels des chaînes latérales dioxyéthylènes. Les résultats de dynamique moléculaire montrent que la conformation *trans* des chaînes est favorisée lorsque le cryptophane *PP-2* héberge une molécule de taille importante telle que $CHCl_3$ ($\sim 72 \text{ \AA}^3$) [13]. La simulation des spectres VCD par DFT permet également de mettre en avant ce changement conformationnel. En revanche, lorsque de petites molécules sont présentes, le cryptophane tend à réduire la taille de sa cavité afin de maximiser ses interactions avec la molécule invitée. La conformation *gauche* des trois chaînes dioxyéthylènes est alors privilégiée.

Le changement conformationnel des chaînes latérales peut se produire également en l'absence de molécule invitée. En effet, nous l'avons observé en changeant le pH de la solution aqueuse. Ainsi, à forte concentration en $LiOH/H_2O$ ou $NaOH/H_2O$, la conformation totalement *trans* des chaînes dioxyéthylènes est favorisée, alors qu'à faible concentration, la conformation *gauche* des chaînes est privilégiée (effet hydrophobe).

Le cryptophane **3** révèle des propriétés chiroptiques différentes. En effet, la complexation de petites molécules neutres par ce cryptophane n'affecte pas les spectres ECD ou VCD comme cela est observé avec les cryptophanes **1** et **2**. En revanche, les spectres de RMN 1H , et en particulier le proton aromatique qui est situé en position ortho du groupe acide, se révèlent très sensibles à la nature de la molécule piégée à l'intérieur de la cavité. Une étude systématique a même permis de montrer qu'il existait une relation linéaire entre le déplacement chimique de ce proton et le volume de la molécule piégée dans la cavité (figure 3). Cette différence de propriétés chiroptiques entre le cryptophane **3** et les cryptophanes **1** et **2** est certainement due à l'absence de charges (phénolate) directement liées aux cycles aromatiques. Ces groupements

fortement électrodonneurs modifient la distribution électronique au sein de la cage et augmentent les réponses ECD et VCD des cryptophanes **1** et **2** lors de l'encapsulation [14].

Complexation de molécules neutres chirales : énantiodiscrimination

L'étude de la complexation de molécules neutres chirales par les cryptophanes hydro-solubles **2** et **3** énantio-purs a permis de montrer que ces cryptophanes sont capables de discriminer les deux énantiomères d'époxydes chiraux comme l'oxyde de propylène (PrO) [15]. Les spectres ECD de *MM-2* et *PP-2* en présence de *rac*-PrO, (*S*)-(-)-PrO et (*R*)-(+)-PrO dans $NaOH/H_2O$ (0,1 M) sont présentés sur la figure 4. Des différences notables apparaissent dans la région de la transition 1L_b (entre 280 et 330 nm), selon que le spectre est enregistré en présence du racémique, de l'énantiomère *R* ou de l'énantiomère *S* de PrO. Ces différences ne sont pas des artefacts expérimentaux puisque des spectres parfaitement images miroir l'un de l'autre par rapport à la ligne de base sont obtenus pour chaque paire de complexes énantiomères : (*S*)-PrO@*PP-2*/(*R*)-PrO@*MM-2* d'une part et (*R*)-PrO@*PP-2*/(*S*)-PrO@*MM-2* d'autre part. Ainsi, ce résultat montre qu'un

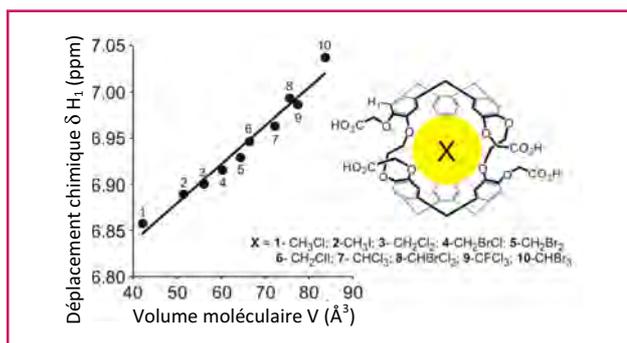


Figure 3 - Déplacement chimique (en ppm) du proton aromatique situé en position ortho du groupement acide carboxylique en fonction du volume de van der Waals de la molécule invitée dans la cavité de *rac-3*.

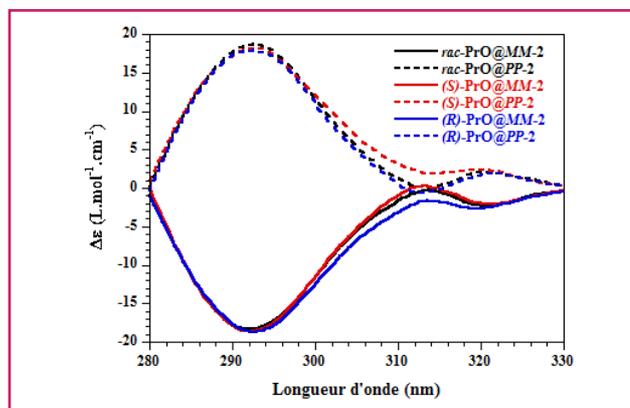


Figure 4 - Spectres ECD de *MM-2* et *PP-2* en présence d'oxyde de propylène racémique (*rac*-PrO) ou énantio-pur ((*S*)-PrO et (*R*)-PrO) dans $H_2O + NaOH$ (0,1 M) à 293 K.

Les concentrations de *MM-2* et *PP-2* sont prises entre 5×10^{-5} et $10^{-4} M$ et le trajet optique de la cellule de quartz est de 0,5 cm.

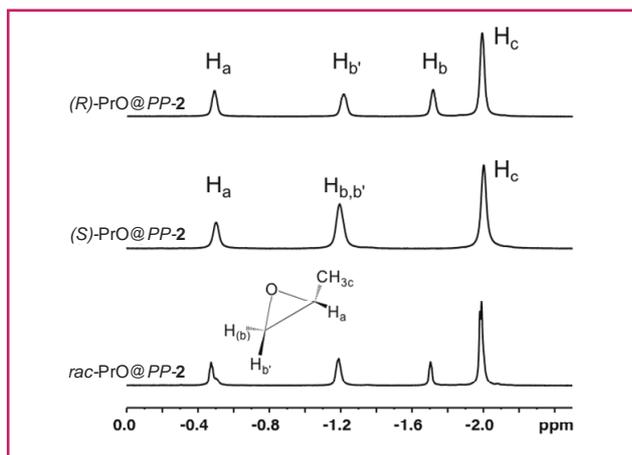


Figure 5 - Spectres RMN ^1H (500 MHz) de *PP-2* en présence de (*R*)-PrO, (*S*)-PrO et *rac*-PrO en solution de D_2O + NaOD (0,13 M) à 275 K.

spectre ECD spécifique est obtenu pour chaque diastéréoisomère. La complexation énantiosélective du PrO par *MM-2* et *PP-2* a ensuite été démontrée en enregistrant les spectres ECD des mélanges de *rac*-PrO avec *MM-2* et *PP-2* dans les mêmes conditions expérimentales. Le spectre obtenu pour le mélange *rac*-PrO + *MM-2* est très proche de celui du complexe (*S*)-PrO@*MM-2*, ce qui indique que lorsque *MM-2* est en présence des deux énantiomères du PrO, il forme préférentiellement un complexe avec l'énantiomère (*S*)-PrO. L'énantiosélectivité a pu être confirmée car le cryptophane *PP-2* reconnaît plus efficacement l'énantiomère (*R*)-PrO.

Cette énantiodiscrimination a également été détectée et quantifiée par spectrométrie de RMN ^1H (figure 5). La différence d'énergie libre entre les deux complexes diastéréoisomères (*R*)-PrO@*PP-2* et (*S*)-PrO@*PP-2* est faible et a été estimée à 1,74 kJ/mol. Des calculs de dynamique moléculaire et de DFT confirment ce résultat. Nos résultats montrent que les constantes d'association changent en fonction de la nature du contre-ion présent dans la solution. En revanche, l'énantiodiscrimination semble indépendante de la nature des cations présents en solution.

La spectroscopie ECD n'étant pas sensible au phénomène de complexation du cryptophane **3**, seule la spectroscopie de RMN ^1H a été utilisée pour mettre en évidence le processus d'énantiodiscrimination. À la différence du cryptophane **2**, les valeurs des constantes d'association des complexes de **3** ne dépendent pas de la nature du contre-ion et les valeurs de constante d'association se sont révélées plus faibles que celles obtenues avec le composé **2**. Enfin, l'énantiodiscrimination du cryptophane **3**, là encore indépendante de la nature du contre-ion, est d'autant plus forte que le volume de la molécule invitée est important. Nous avons par exemple noté une excellente énantiodiscrimination lorsque le cryptophane **3** est en présence du 1,2-époxybutane.

Complexation de cations alcalins

Les résultats surprenants obtenus en ECD et VCD sur la complexation de molécules invitées par les cryptophanes **1** et **2** dans des solutions CsOH/ H_2O nous ont amené à considérer la possible encapsulation du césium par ces systèmes. À l'origine,

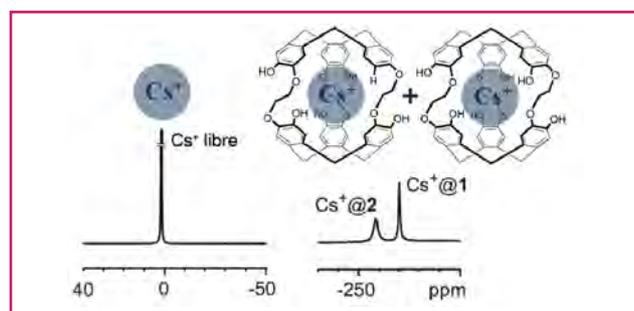


Figure 6 - Spectre de RMN ^{133}Cs du mélange des cryptophanes **1** et **2** en solution de D_2O + LiOD à 0,1 M en présence d'une faible quantité de CsOH.

ce résultat n'était pas trivial dans la mesure où la complexation de cations alcalins par les cryptophanes n'avait jamais été rapportée, à l'exception de cas très particuliers dans des solvants organiques.

La spectrométrie de RMN ^{133}Cs a permis de lever cette incertitude et de clairement établir l'encapsulation du césium par les deux cryptophanes **1** et **2**. Les spectres révèlent deux signaux fortement blindés trahissant la présence du césium à l'intérieur des deux cavités (figure 6). Les simulations de dynamique moléculaire ont également permis de confirmer que les cations Cs^+ pénètrent « facilement » à l'intérieur de la cavité *PP-2* en milieu basique.

Ce travail s'est poursuivi par des expériences ECD dans LiOH/ H_2O ou NaOH/ H_2O en présence de faibles quantités de CsOH. L'ajout d'une très petite quantité de césium dans la solution provoque des modifications importantes et visibles sur l'ensemble du spectre ECD du cryptophane **2** (figure 7). Lorsqu'un compétiteur est utilisé (du chloroforme par exemple), ces variations spectrales sont encore plus importantes dans la région de la transition $^1\text{B}_0$ (longueurs d'onde inférieures à 240 nm). Cet effet surprenant peut s'expliquer par un changement conformationnel des trois chaînes dioxyéthylènes lors du remplacement de CHCl_3 présent dans la cavité par le cation césium beaucoup plus petit ($\sim 20 \text{ \AA}^3$). Ainsi, la conformation totalement *trans* des chaînes dioxyéthylènes, observée en présence de chloroforme, devient majoritairement *gauche* en présence de césium afin d'optimiser les interactions entre le césium et le cryptophane **2**. Même si d'autres techniques existent, il est donc possible d'utiliser cette approche pour détecter ce cation à des concentrations de l'ordre du μM [16].

Nous avons effectué des expériences de titration calorimétrique isotherme (ITC) afin de quantifier l'interaction entre le césium et les cryptophanes **1** et **2**. Des constantes

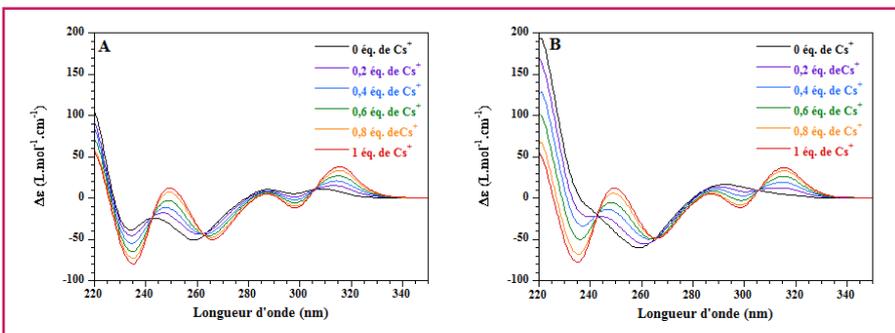


Figure 7 - Spectres ECD de *PP-2* ($6,5 \times 10^{-5} \text{ M} < [\text{PP-2}] < 8,5 \times 10^{-5} \text{ M}$) enregistrés à 293 K : A) en solution de H_2O + LiOH à 0,1 M et en présence de différentes quantités de CsOH (de 0 à 1 équivalent de Cs^+ par rapport à la quantité de cryptophane) ; B) en solution de H_2O + LiOH à 0,1 M saturée en CHCl_3 et en présence de différentes quantités de CsOH.

Tableau II - Grandeurs thermodynamiques mesurées par ITC concernant la complexation de Na⁺, K⁺, Rb⁺ et Cs⁺ par les cryptophanes **1** et **2** en solution de H₂O + LiOH à 278 K : K_a la constante d'association, ΔH l'enthalpie et ΔS l'entropie de la complexation.

^[a]Les valeurs obtenues pour le césium sont issues d'expériences effectuées en présence d'un cation concurrent (Rb⁺).

^[b]Les erreurs expérimentales sont estimées à ± 5 %.

Cryptophane	Cation	K _a (M ⁻¹)	ΔH ^[b] (kcal.mol ⁻¹)	ΔS (cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
1	Na ⁺	79	- 0,1	+ 8,1
	K ⁺	1790	- 3,5	+ 2,5
	Rb ⁺	1,8 x 10 ⁶	- 5,3	+ 9,6
	Cs ⁺ ^[a]	5,9 x 10 ⁹	- 11,9	- 0,1
2	Na ⁺	45	- 0,6	+ 5,6
	K ⁺	350	- 4,4	- 4,1
	Rb ⁺	4,2 x 10 ⁵	- 5,4	6,4
	Cs ⁺ ^[a]	2,1 x 10 ⁹	- 12,1	- 0,8

d'association K_a = 5,9 x 10⁹ et 2,1 x 10⁹ M⁻¹ ont été obtenues respectivement pour les complexes Cs⁺@**1** et Cs⁺@**2** à 278 K. Ces valeurs très fortes révèlent une affinité peu commune du césium pour les cryptophanes hydrosolubles **1** et **2**. Cette affinité entre le césium et ces composés s'accompagne d'une excellente sélectivité vis-à-vis des cations Li⁺, Na⁺ et K⁺ (tableau II). Ces résultats suggèrent que la structure globulaire des cryptophanes est particulièrement bien adaptée pour la complexation du césium dans l'eau en milieu basique.

Par ailleurs, ces mesures montrent que ces complexes sont enthalpiquement stabilisés avec une contribution négligeable de l'entropie. La présence d'interactions π-cation et coulombiennes entre le césium et les fonctions phénolates permet d'expliquer la grande stabilité de ces complexes. On peut souligner que le composé **3**, qui ne possède aucune fonction phénolate, ne forme pas de complexe avec le césium. Enfin, des résultats très récents montrent que le thallium, plus polarisable que le césium, présente une affinité encore plus grande avec les cryptophanes **1** et **2** [17].

Conclusion

Ce travail pluridisciplinaire a permis d'étudier de façon approfondie le comportement de plusieurs cryptophanes hydrosolubles en présence et en absence de substrats neutres (halogénométhanés, époxydes chiraux) ou chargés (cations alcalins). De nombreux résultats expérimentaux, confortés dans certains cas par des calculs théoriques (MD et DFT), ont été obtenus. Ces différentes approches ont permis une description très fine du phénomène d'encapsulation de molécules neutres ou d'espèces ioniques par les cryptophanes hydrosolubles.

Lors de ce travail de thèse, nous avons montré que les techniques chiroptiques ECD et VCD étaient parfaitement adaptées pour mettre en évidence la complexation de molécules neutres par les cryptophanes hydrosolubles énantiopurs **1** et **2**. En effet, ces deux techniques sont très sensibles à de très faibles changements conformationnels des chaînes latérales, produits lors de l'encapsulation des espèces invitées.

L'étude de la complexation d'époxydes chiraux par les cryptophanes **2** et **3** a permis de mettre en évidence un processus d'énanti discrimination. Les spectroscopies ECD et de RMN ¹H ont permis de révéler cette discrimination entre des molécules hôtes et invitées chirales.

Enfin, la complexation du césium dans l'eau par les cryptophanes **1** et **2** constitue un des résultats les plus inattendus

et les plus remarquables. Une étude exhaustive par spectroscopie ECD, VCD et de RMN ¹³³Cs a permis de caractériser les complexes Cs⁺@**1** et Cs⁺@**2**. Ce travail s'est conclu par une approche plus quantitative effectuée par ITC qui a permis de mesurer les constantes d'association de ces complexes.

Les auteurs remercient M. Linares pour les calculs de dynamique moléculaire. La thèse d'Aude Bouchet a été financée par une bourse ministérielle (MRT).

Références

- [1] Lehn J.-M., Pousse A., *La Chimie supramoléculaire, Concepts et Perspectives*, De Boeck, **1997**.
- [2] Rebek Jr J., Reversible encapsulation and its consequences in solution, *Acc. Chem. Res.*, **1999**, 32, p. 278.
- [3] Kim B.S., Ko Y.H., Kim Y., Lee H.C., Kim K., Water soluble cucurbit[6]uril derivative as a potential Xe carrier for ¹²⁹Xe NMR-based biosensors, *Chem. Comm.*, **2008**, p. 2756.
- [4] Pluth M.D., Bergman R.G., Raymond K.N., Acid catalysis in basic solution: A supramolecular host promotes orthoformate hydrolysis, *Science*, **2007**, 316, p. 85.
- [5] Rudkevitch D.M., Nanoscale molecular containers, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2002**, 75, p. 393.
- [6] Brotin T., Dutasta J.P., Cryptophanes and their complexes: Present and future, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, p. 88.
- [7] Gabard J., Collet A., Synthesis of a (D₃)-bis(cyclotriviarylenyl) macrocage by stereospecific replication of a (C₃)-subunit, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1981**, p. 1137.
- [8] Berthault P., Huber J.G., Desvaux H., Biosensing using laser-polarized xenon NMR/MRI, *Prog. Nucl. Magn. Res. Spec.*, **2009**, 55, p. 35.
- [9] Collet A., Dutasta J.P., Lozach B., Canceill J., Cyclotriviarylenes and cryptophanes: their synthesis and applications to host-guest chemistry and to the design of new materials, *Top. Curr. Chem.*, **1993**, 165, p. 103.
- [10] Collet A., Cyclotriviarylenes and cryptophanes, *Tetrahedron*, **1987**, 43, p. 5725.
- [11] Canceill J., Collet A., Gottarelli G., Palmieri P., Synthesis and exciton optical activity of D₃-cryptophanes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, p. 6454.
- [12] Bouchet A., Brotin T., Cavagnat D., Buffeteau T., Induced chiroptical changes of a water-soluble cryptophane by encapsulation of guest molecules and counterion effects, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, p. 4507.
- [13] Bouchet A., Brotin T., Linares M., Ågren H., Cavagnat D., Buffeteau T., Conformational effects induced by guest encapsulation in an enantiopure water-soluble cryptophane, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, p. 1372.
- [14] Bouchet A., Brotin T., Linares M., Cavagnat D., Buffeteau T., Influence of the chemical structure of water-soluble cryptophanes on their overall chiroptical and binding properties, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, p. 7816.
- [15] Bouchet A., Brotin T., Linares M., Ågren H., Cavagnat D., Buffeteau T., Enantioselective complexation of chiral propylene oxide by an enantiopure water-soluble cryptophane, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, p. 4178.
- [16] Brotin T., Montserret R., Bouchet A., Cavagnat D., Linares M., Buffeteau T., High affinity of water-soluble cryptophanes for cesium cations, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, p. 1198.
- [17] Brotin T., Cavagnat D., Berthault P., Montserret R., Buffeteau T., Water-soluble molecular capsule for the complexation of cesium and thallium cations, *J. Phys. Chem. B*, **2012**, 116, p. 10905.



A. Bouchet

T. Brotin

D. Cavagnat

T. Buffeteau

Aude Bouchet (auteur correspondant)¹

est actuellement postdoctorante à la Technische Universität de Berlin. Elle a reçu le prix de thèse 2012 de la division de Chimie physique commune à la Société Française de Physique et à la Société Chimique de France.

Thierry Brotin est chargé de recherche à l'École Normale Supérieure de Lyon (UMR 5182 CNRS)².

Dominique Cavagnat et **Thierry Buffeteau** sont directeurs de recherche à l'Institut des Sciences Moléculaires (UMR 5255 CNRS/Université Bordeaux 1)³.

¹ Institut für Optik und Atomare Physik, Technische Universität Berlin, Hardenbergstraße 36, D-10623 Berlin (Allemagne).

Courriel : abouchet@physik.tu-berlin.de

² École Normale Supérieure de Lyon, UMR 5182 CNRS, 46 allée d'Italie, F-69364 Lyon Cedex 07.

³ Institut des Sciences Moléculaires, UMR 5255 CNRS/Université Bordeaux 1, Bât. A12, 351 cours de la Libération, F-33405 Talence Cedex.

Courriel : t.buffeteau@ism.u-bordeaux1.fr

Une séance... historique

Xavier Bataille et Filip Decaster

Résumé

Cet article décrit une activité expérimentale de chimie organique basée sur l'histoire des sciences. Le thème en est simple : identifier un produit inconnu contenu dans un flacon en n'utilisant qu'une liste limitée et croissante de techniques. Le nombre et la nature des techniques analytiques mises à disposition étaient liés à la chronologie de leur découverte. Cette séance de travaux pratiques constitue une mise en œuvre des techniques d'analyses, mais aussi une initiation à l'histoire de l'évolution des techniques.

Mots-clés

Activité expérimentale, enseignement, analyse chimique qualitative, techniques de caractérisation, histoire des sciences, frise chronologique, démarche scientifique, incertitudes.

La séance de TP que nous allons décrire dans cet article a été faite avec un groupe de seize étudiants de deuxième année de BTS chimiste [1]. Chaque étudiant s'est vu remettre solennellement un flacon contenant un liquide ou un solide. Tous les produits étaient différents. L'objectif de la séance était d'identifier le composé contenu dans le flacon le plus vite possible – donc avec la mise en œuvre du minimum de techniques. Notons que nous avons choisi de ne prendre que des substances pures [2]. Deux informations supplémentaires : seul l'un d'entre nous connaissait le contenu des flacons, et chaque étudiant n'avait le droit, sur la séance, qu'à une seule proposition. Jusque-là, le TP peut sembler classique, mais nous avons ajouté une difficulté : il n'était possible d'utiliser que les techniques d'analyses disponibles à une époque donnée. En effet, la distribution se faisait à une date fixée : 1750. Régulièrement, nous annoncions que l'époque changeait, par incrémentation de 50 ans (*tableau I*). Pour savoir ce que les étudiants pouvaient utiliser (ou pas) comme technique (*tableau II*), soit ils utilisaient des ouvrages d'histoire des sciences mis à leur disposition [3], soit ils posaient des questions. Les principales techniques utilisées pendant le TP sont résumées dans le *tableau III*.

Les étudiants se sont donc lancés sans être guidés, utilisant leurs connaissances et mettant en œuvre leur savoir-faire ; ils ont laissé libre cours à leur imagination et à leur perspicacité pour identifier l'espèce inconnue.

Quelques extraits de comptes rendus

• [...] Le TP consistait [...] à découvrir l'identité de la molécule contenue dans nos fioles respectives. Facile ! Une IR suivie d'une HPLC et le tour est joué... Mais nous découvrièmes aussitôt une difficulté. Le professeur avait modifié l'horloge, et cette dernière, affichant jadis les minutes qui passaient, affichait désormais des années entières : à l'heure où nous parlions, nous changions d'époque... « *Tout commença en 1750* », cette phrase étrange prenait alors tout son sens :

chaque heure passée nous transporterait dans un nouveau siècle. Comment utiliser une machine de détection des groupes fonctionnels d'une molécule lorsque celle-ci n'a pas encore été inventée ? « *On ne peut pas* » répondit le professeur. « *Utilisez ce que l'époque met à votre disposition.* »

Nous entamions alors un voyage temporel à travers l'histoire de la chimie. Je commençais par utiliser une technique de reconnaissance très prisée en 1750, mais à réaliser dans le respect des règles de sécurité, avec l'aval du professeur : l'odorat. Il se dégageait du flacon une odeur reconnaissable entre toutes, cette douce odeur d'amande. Il ne m'est bien sûr pas venu à l'idée que mon professeur puisse vouloir ma mort... l'hypothèse du cyanure était donc à écarter. En revanche, cette odeur délicate laissait entrevoir à mon esprit un souvenir enfoui, qui décida alors de montrer le bout de son nez, pas plus, ne me laissant donc pas le plaisir d'annoncer, sans même une analyse, la structure de ce composé inconnu.

Retournant à ma paillasse, prenant le temps de faire sentir mon flacon à toute la classe dans l'espoir d'une réponse, je réfléchissais aux différentes analyses possibles en ces temps reculés. Mon camarade [...] me suggéra alors l'idée de chauffer à reflux mon produit de manière à en connaître la température d'ébullition. J'eus à mon tour l'idée de le mettre dans un bain d'eau glacée pour éventuellement obtenir une température de solidification. Ces deux analyses n'ont malheureusement conduit qu'à une seule réponse. En effet, la température d'ébullition fut trouvée avec succès ($T_{eb} = 177\text{ °C}$) ; en revanche, la glace ayant une température de 0 °C , elle n'a pas suffi à refroidir le composé de manière efficace.

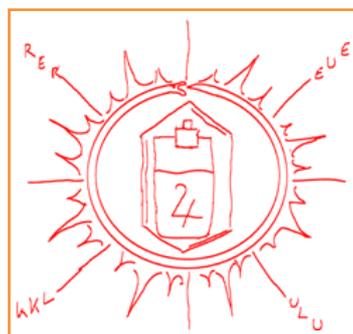


Tableau I - Frise chronologique utilisée.

	Début du TP	Deuxième période	Troisième période	Quatrième période	Cinquième période	Sixième période	Dernière période
Vous êtes en...	1750	1800	1850	1900	1950	1975	2000
Exemple de répartition pour une séance de 4 h	8 h 00-8 h 30	8 h 30-9 h 00	9 h 00-9 h 30	9 h 30-10 h 00	10 h 00-11 h 00	11 h 00-11 h 30	11 h 30-12 h 00

Tableau II - Les différentes techniques pouvant être utilisées par les étudiants suivant les périodes.

Début du TP	1750	<ul style="list-style-type: none"> • Goût, odeur, aspect • Microscope
Deuxième période	1800	<ul style="list-style-type: none"> • Pesées, densités • Tests chimiques : acide/base au chou rouge
Troisième période	1850	<ul style="list-style-type: none"> • Composition élémentaire par combustion • Verrerie jaugée • Test de solubilité/miscibilité • Températures de changement d'état • Polarimétrie • Tests chimiques : Fehling, acide/base au papier pH (tournesol) • CCM façon Runge (1794-1867)
Quatrième période	1900	<ul style="list-style-type: none"> • UV • Handbook • Réfractomètre • Banc Kofler • Tests chimiques : Tollens, Schiff, test haloforme
Cinquième période	1950	<ul style="list-style-type: none"> • CCM • CPG • Infrarouge • Tests chimiques : DNPH, Lucas • Mesure de T_{fus} d'hydrazone
Sixième période	1975	<ul style="list-style-type: none"> • IRTF • HPLC • Spectrométrie de masse
Dernière période	2000	<ul style="list-style-type: none"> • Informatique : Internet, bases de données

Tableau III - Techniques utilisées par les étudiants.

- Analyse de l'aspect
- Mesure de densité
- Tests au papier pH
- Mesures de températures de changement d'état
- Test de Fehling
- Test de Tollens
- Test à la DNPH
- Test de Lucas
- Test iodoforme
- Réfractométrie
- Spectroscopie IR
- Chromatographie phase gaz
- Spectrométrie de masse

Je décidais alors de faire un test « à l'ancienne » pour me rendre compte de la polarité ou de l'absence de polarité de mon composé en testant sa miscibilité avec l'eau. Je mis dans un tube à essai des quantités semblables d'eau et de produit inconnu et observais deux phases. Mon produit semblait donc apolaire, ce qui ne lui ôtait pas la possibilité d'avoir des fonctions à caractère polaire comme les aldéhydes, cétones, alcools ou encore acide carboxylique par exemple. Il fallut attendre 1850 pour faire le test de la liqueur de Fehling dont le protocole détaillé se trouvait dans mon polycopié. Mais ce test, fait au bain-marie et répété avec des quantités différentes, n'eut aucun effet... [...]

Cependant, mon intuition l'emporta sur mon esprit troublé par des tests qui certifiaient, malgré moi, l'absence de fonction aldéhyde : l'idée me vint de faire réagir mon produit avec un fort oxydant. Ceci me permettrait donc de voir s'il y avait oui ou non des fonctions oxydables dans ma molécule, ou si cette dernière était de degré d'oxydation maximal ou

tout simplement non oxydable. J'utilisais donc du permanganate de potassium concentré et ce fut plutôt probant. En effet, la tache où mon produit avait été déposé devint marron après passage du KMnO_4 (réduction en MnO_2 de couleur marron). Je pus en conclure à la présence d'une ou plusieurs fonction(s) oxydable(s) dans ma molécule. Et la quête n'était pas vaine. Alors resurgit de mon esprit le fameux souvenir enfoui. Cette odeur particulière, liée à la T_{eb} de $177\text{ }^\circ\text{C}$, au caractère apolaire et enfin à l'oxydation de mon produit, m'ont alors mis sur la voie : du **benzaldéhyde**.

Petit bémol : mon test à la liqueur de Fehling négatif écartait en partie cette hypothèse. [...] Si le produit contenu dans ma fiole était bien le benzaldéhyde, son oxydation forcée a dû le transformer en acide benzoïque, formant de petits cristaux blancs, invisibles sur le papier. Le microscope fut alors l'instrument de la révélation (voir figure 1). Après de pénibles réglages, nous pûmes apercevoir de magnifiques cristaux blancs, à l'endroit précis où l'oxydation avait eu lieu quelques minutes auparavant. L'hypothèse du benzaldéhyde semblait être la bonne. Je ne pus attendre l'arrivée d'autres tests pour tenter ma chance et révéler au préparateur des fioles mon hypothèse. Et avec sérieux et conviction, je me hâtais de lui dire : « Je suis sûr que mon produit est le benzaldéhyde. » [...] Par curiosité, je finis en vérifiant la présence de la fonction aldéhyde de mon produit grâce au réactif de Tollens et dont la positivité forma un magnifique miroir d'argent.

J. Salaam

- Nous sommes en 1850. J'ai, dans un premier temps, très brièvement senti mon produit. Mon odorat n'étant pas assez développé, je n'ai pas directement trouvé la solution comme certaines personnes de la classe avaient pu le faire... Pour connaître la polarité de mon produit, j'ai tout d'abord prélevé quelques millilitres de mon liquide que j'ai ensuite ajouté dans un petit tube contenant de l'eau. J'ai alors observé deux phases. Celle du dessus correspondait à mon produit inconnu et celle du dessous à de l'eau. Ce test m'a ainsi permis de conclure que : 1) mon produit est apolaire ; et 2) sa densité est inférieure à celle de l'eau. Pour déterminer la densité exacte de mon produit, j'ai prélevé un volume connu du liquide inconnu. J'ai ensuite taré une pièce de verrerie, puis

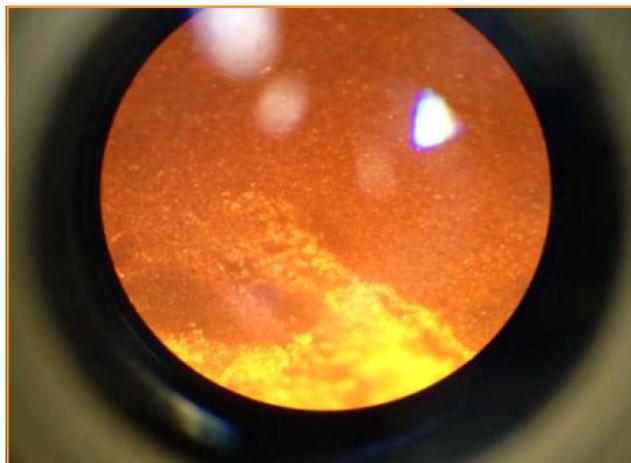


Figure 1 - Cristaux d'acide benzoïque vus au microscope.

j'ai ajouté un volume connu de mon liquide dans celui-ci. Une fois la masse notée, j'ai pu retrouver alors la densité de mon produit à l'aide d'un simple calcul. J'ai fait plusieurs pesées avec différents volumes et j'ai trouvé une densité égale à environ 0,77. En 1850, la liqueur de Fehling avait déjà été découverte (1848). Ce test me permettait de trouver si oui ou non, l'espèce inconnue contenait une fonction aldéhyde. Une fois la préparation faite, j'ai ajouté quelques millilitres du liquide dans un tube contenant de la liqueur de Fehling. Puis j'ai chauffé ce tube au bain-marie. Si le liquide devenait rouge, alors le liquide inconnu contenait une fonction aldéhyde. [...] Après quelques minutes de chauffage, le liquide est resté inchangé.

Année 1900. Le réactif de Tollens a été découvert en 1870. Ce test me permettait de caractériser les aldéhydes et les sucres réducteurs. Sachant que mon test fut négatif avec la liqueur de Fehling, j'ai voulu le vérifier de nouveau avec un autre test. Pour cela, j'ai versé quelques millilitres de liquide dans un tube contenant du réactif de Tollens. Puis j'ai chauffé doucement mon tube au bain-marie. Si le test est positif alors de l'argent commence à se déposer sur les parois : un miroir d'argent se forme. Dans mon cas, rien ne s'est passé. Ce test m'a donc bien confirmé le fait que mon produit ne contenait pas de fonction aldéhyde. En 1874, Ernst Abbe réalisa le premier réfractomètre. Je pouvais donc utiliser cette technique. Une fois le réfractomètre étalonné, j'ai pris l'indice de réfraction. À 13 °C, il était de 1,3959. En appliquant la formule suivante : $n^{20} = n_{10} + 4,5 \cdot 10^{-4}(13-20)$, on pouvait trouver la valeur à 20 °C. Dans mon cas, $n^{20} = 1,3928$.

Fifties! « *Les Anglais John Herschel (1792-1871) et W. Fox Talbot (1800-1877) suggèrent pour la première fois d'utiliser la spectroscopie infrarouge pour l'analyse chimique des substances.* » J'ai donc tout naturellement utilisé cette technique très efficace puisqu'elle m'a indiqué sur mon spectre la présence d'une bande longue et fine aux alentours de $1\ 715\text{ cm}^{-1}$. Cette bande est celle de la liaison C=O d'une cétone. Après avoir analysé de plus près mon spectre, j'ai fait une recherche. Mon spectre était superposable avec celui du pentan-3-one. Ensuite, j'ai fait une CPG. J'ai d'abord injecté le produit commercial, puis j'ai injecté le liquide inconnu. J'ai ensuite comparé les deux chromatogrammes. Dans les deux cas, j'ai eu une bande aux alentours de 0,527 min. Le temps de rétention étant le même, j'en ai déduit que mon produit inconnu correspondait bien à la **pentan-3-one**. Par ailleurs, l'indice de réfraction indiqué sur le flacon de pentan-3-one correspondait bien à l'indice que j'avais trouvé.

1975, International Women's Year. Afin de confirmer que le liquide était bien la pentan-3-one, j'ai fait un test à la DNPH. Ce test m'a permis de caractériser la cétone et de mesurer la température de fusion de son hydrazone. L'ordre de grandeur de la température de fusion de l'hydrazone du pentan-3-one est de 156 °C. J'ai trouvé une température de 160 °C.

Conclusion : mon produit inconnu est bien la pentan-3-one.

V. Thambu

- Ce TP consistait à trouver le produit que l'on avait dans un flacon. Cependant, il y avait une contrainte : on devait réussir à l'identifier avec les outils et méthodes disponibles à chaque époque. À chaque heure du TP, nous étions à une date différente. Plus l'heure avançait, plus nous arrivions à notre époque. Dès le début, on voulait utiliser le spectre infrarouge, mais ce n'était pas d'époque (1850). [...] Étant donné que

mon produit était un mélange solide (cristaux) et liquide, je me suis donc dit qu'il avait une faible température de fusion. J'ai donc prélevé un peu de mon liquide à la pipette et l'ai mis dans un tube à essai que j'avais d'abord mis dans la glace. À peine au contact, le produit avait déjà cristallisé. Puis j'ai pris un thermomètre et j'ai ensuite mis mon tube à essai sous un peu d'eau chaude. J'ai observé que le produit commençait déjà à se liquéfier vers 20-25 °C. J'ai finalement supposé que la température de fusion du produit était vers 20-25 °C. [...]

J'ai ensuite fait le test de Lucas. Pour préparer le réactif de Lucas, il faut 10 mL d'acide chlorhydrique concentré et « une spatule » de chlorure de zinc. Le liquide est jaune. On peut prélever un peu du réactif que l'on met dans un tube à essai. Si l'alcool est un alcool primaire, alors il n'y a pas de réaction. S'il s'agit d'un alcool secondaire, un précipité se forme après un petit moment. Si c'est un alcool tertiaire, un précipité blanc apparaît instantanément. Dans mon cas, un précipité blanc s'est formé instantanément ; il s'agissait donc d'un alcool tertiaire.

Arrivé à l'année 2000, j'ai pu faire un spectre IR et j'ai trouvé une bande « -OH » et une bande « C tertiaire », donc substitué par trois atomes de carbone. En faisant une recherche sur une base de données pour comparer mon spectre à d'autres, j'ai trouvé des spectres avec des correspondances à 52 ou 45 % pour les deux premiers. Il s'avère qu'ils ne correspondaient pas à mon produit.

Finalement, on sait que le produit est léger car il a une faible densité et une basse température de fusion. On sait qu'il s'agit d'un alcool tertiaire grâce au test de Lucas et qu'il a une partie apolaire et une partie polaire. Au plus simple, le produit est donc du 2-méthylpropan-2-ol. Vérification faite dans le *Merk Index*, le 2-méthylpropan-2-ol a les mêmes propriétés que celles trouvées dans les expériences faites. Pour en être sûre, j'ai fait un spectre IR du produit commercial et la chromatographie en phase gazeuse en colonne apolaire du produit commercial et du liquide inconnu. Je trouve les mêmes spectres IR et le même temps de rétention en CPG. Le produit inconnu est bien le **2-méthylpropan-2-ol**, également appelé tert-butanol.

C. Darin-Bapaume

- Je commence par des analyses de base accessibles à l'époque, avec tout d'abord une mesure de densité : je mesure le plus précisément possible une quantité de 2 mL du produit que je pèse aussitôt et trouve 1,58 g, donc la densité approximative du composé est de $d = 0,79$. Puis, je verse de ce produit dans de l'eau pour examiner sa solubilité : le produit est très peu soluble et la phase organique se retrouve au-dessus. On en déduit trois informations : le produit est peu polaire, et surtout, il n'y a aucun atome de la famille des halogènes dans la molécule à analyser, sans quoi sa densité serait plus élevée que celle de l'eau. Aussi, le produit à analyser n'est pas une solution aqueuse.

Je continue en mesurant la température d'ébullition du produit avec un montage à reflux et un simple thermomètre ; elle est d'environ 77 °C. Des tests plus spécifiques doivent être réalisés, les informations précédentes permettent d'écarter quelques millions de molécules parmi... des millions d'autres. Je réalise d'abord un test à la liqueur de Fehling qui est disponible à cette époque. Le résultat est négatif donc le produit n'est ni un sucre réducteur ni un aldéhyde.

Soudain, le temps s'accélère brutalement, et sans prendre une ride, la classe se retrouve en 1900, ce qui

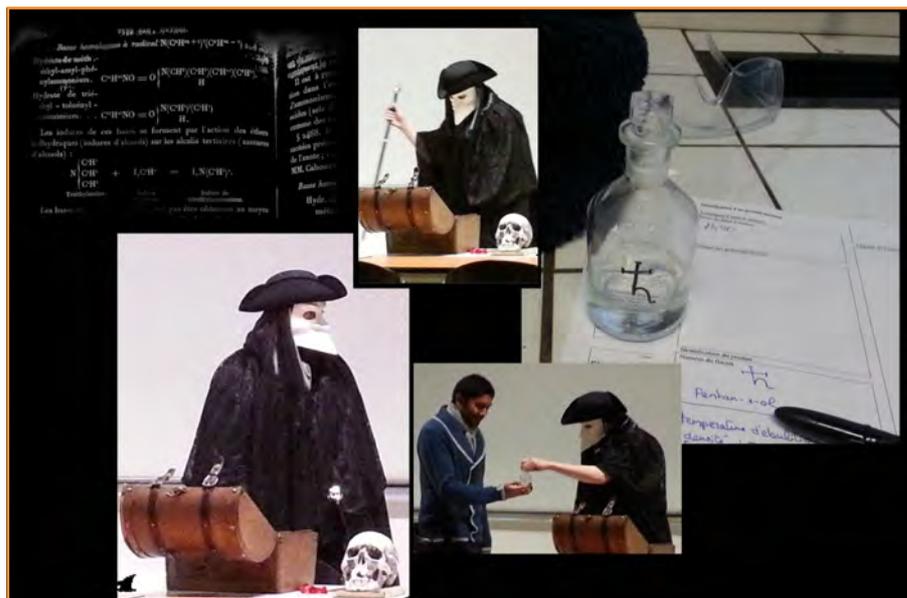
m'offre de nouvelles techniques d'analyse alors que j'étais à deux doigts de me retrouver à cours d'idées : réactif de Tollens, test de Lucas, réfractomètre et banc Kofler. Néanmoins, d'autres manipulations me prennent un temps important, si bien que je n'aurais eu le temps que de faire deux analyses en 50 ans : une réfractométrie, qui semble indiquer que l'indice de réfraction de ce produit est de $n_D^{20} = 1,3867$. La réfractométrie ne m'apporte strictement rien dans l'immédiat et il s'avéra plus tard que l'indice n'était même pas le bon (erreur d'étalonnage ?). [...]

Le temps passe, nous rentrons dans les années 1950. On m'indique que le test à la DNPH tant attendu et l'infrarouge font leur apparition. Premier réflexe : courir vers les spectros infrarouges. Résultat des courses : pas d'alcool, pas d'amine ou d'amide ; on tend vers la cétone ! [...] S'en suit un test à la DNPH, farameux pour voir comment nos ancêtres se débrouillaient. Après un test raté à cause de la préparation douteuse de la DNPH par un autre étudiant, l'utilisation de DNPH de qualité est positive : on forme un solide orange carotte en un temps record ! On me confirme que mon produit est la **butan-2-one**, preuve de l'incroyable bond technologique qu'est l'apparition de ces instruments tels que l'infrarouge. Les données du début semblent concorder, mis à part l'indice de réfraction. Aussi, on m'indique qu'en mesurant la température de fusion de « l'hydrazone » du solide formé par test à la DNPH, on peut déterminer quelle cétone est à l'origine de ce solide ; on aurait pu donc aisément se passer de l'infrarouge.

N. Guibert

- Arrivée dans les années 1750, on me confia un solide. C'étaient des cristaux blancs. À cette période, il n'y avait pas de nombreuses techniques de caractérisation. J'ai donc commencé par sentir. L'odeur ne me disait rien. Les cristaux avaient une forme assez régulière et qui m'était familière. Mais quoi ? [...] Je n'avais pas grand-chose à disposition. Je pris exactement 0,02 g de solide et il s'est dissous en moins d'une minute dans 0,2 mL d'eau. J'ai donc pu émettre deux hypothèses : soit la molécule était polaire (du moins, elle avait une partie polaire), soit elle était ionique.

Mais à ne pas oublier : ma molécule a-t-elle une partie apolaire ? Pour répondre à ma question, j'ai repesé une petite masse de ce solide et je l'ai mise dans un solvant apolaire (white spirit). Il ne se passa absolument rien. Je pouvais déjà éliminer un soupçon, la molécule était soit très polaire, soit ionique. [...] Vers quoi me tourner ? En cogitant dans la salle, je tombais sur un flacon de nitrate d'argent (AgNO_3). Pourquoi ne pas essayer quelque chose ? Après tout, je n'avais rien à perdre. J'ai donc mis encore une fois quelques grains de mon solide dans un bécher et j'ai versé un petit volume de nitrate d'argent. Je ne m'attendais à rien, mais à croire que le hasard fait bien les choses, un précipité blanc s'est formé au fond de mon bécher. J'émis donc de nouvelles hypothèses. Mon produit mystère contenait-il un halogène ? Avais-je là formé un complexe ? Avais-je fais une substitution électrophile aromatique ou autre chose ?... Je n'en savais rien, je devais attendre pour en savoir plus.



La distribution des flacons a été faite par un mystérieux personnage venant de temps reculés où l'alchimie régnait encore comme reine des transformations de la matière. Montage réalisé à partir de photos prises par les étudiants lors de la séance.

En 1900, le banc Kofler avait fait son entrée dans les laboratoires. Je pourrais enfin connaître la température de fusion du solide et en savoir plus sur ma molécule. Je saupoudrais le banc Kofler de quelques cristaux et les faisais avancer vers des températures plus élevées. À quelle température mon solide va-t-il fondre ? Que va m'apprendre sa température de fusion ? Je continuais à monter en température, rien ne se passa. Un produit qui fond au-delà de $250\text{ }^\circ\text{C}$, est-ce possible ? [...] Comment est-ce possible, un produit qui ne fond pas ? Avec la culture chimique de mes camarades et l'aide de mon professeur, j'appris que certains produits avaient de très haute température de fusion, notamment les sels ($800\text{-}1\ 000\text{ }^\circ\text{C}$). Je pensais donc avoir des cristaux de NaCl . [...] Je fis le test à la flamme pour reconnaître les ions Na^+ , mais la flamme était déjà orange, donc le test ne servit à rien.

Je dus attendre la fin du XX^{e} siècle pour valider mon idée. L'infrarouge, c'était le meilleur moyen de savoir si oui ou non j'avais du sel. Je fis donc l'IR de mon produit... Qu'allait-il se passer ? J'obtins un spectre inhabituel, aucune fonction chimique n'était visible, rien n'était absorbé. Je n'avais donc pas de fonction sur ma molécule, elle était ionique. En rassemblant toutes mes preuves, je pus valider mon idée. Le produit mystère était du sel : j'avais des cristaux de **NaCl** à ma disposition.

S. Sacko

- J'ai eu un solide. En 1750, les chimistes commençaient par sentir leur produit et le goûter. Mon produit sentait comme une odeur de goudron... [...] Après de nombreuses tentatives infructueuses, je me rabattais vers l'infrarouge. Celle-ci m'orienta vers le **trans-stilbène**. Quelques grandeurs mesurées précédemment confirmèrent cette hypothèse. Un autre test aurait pu confirmer que c'était ce solide. En effet, si j'avais utilisé de l'eau de dibrome et que je l'avais mélangé au solide, l'eau aurait dû se décolorer. Ceci est un test caractéristique des alcènes. En conclusion, j'ai obtenu une température de fusion de $120\text{ }^\circ\text{C}$, ce qui est proche de la valeur de référence ($122\text{-}124\text{ }^\circ\text{C}$). De plus, le trans-stilbène est très soluble dans l'éthanol à chaud, ce que j'avais déjà vu

dans les tests précédents. Enfin, il est normal que les tests n'aient pas réagi car il n'y avait pas de fonction aldéhyde dans le trans-stilbène.

G. Leruez

Ce TP a permis à certains étudiants de prendre conscience de l'intérêt d'obtenir des mesures précises. Ainsi dans le compte rendu suivant, l'étudiante se rend compte que sa première mesure de densité n'était pas assez précise :

• J'ai eu un liquide incolore et pratiquement sans odeur. [...] J'ai [...] voulu prendre la densité du produit pour avoir un ordre de grandeur. J'ai donc pris 3 mL du produit, que j'ai ensuite pesé (j'ai trouvé 3,33 g). La formule de la densité est : $d = m/V$; $d = 3,33/3 = 1,11$. [...] Après avoir identifié le liquide, j'ai décidé de déterminer de nouveau la densité, mais de façon plus précise. Pour cela, j'ai pris une fiole jaugée de 20 mL, et j'ai pesé mon produit avec la fiole. La densité trouvée est $d = 1,038$. Pour pouvoir comparer, j'ai consulté un livre de chimie, et la densité à trouver est $d = 1,045$. Cette densité est plus précise que celle mesurée initialement.

M. Rospape

D'autres ont fait des hypothèses sur les structures moléculaires :

• J'ai eu un liquide. Tout d'abord, l'une des approches que je fis fut de sentir le liquide. Son odeur m'était assez familière. Je m'étais orienté pour une molécule avec un cycle aromatique ; c'était une odeur assez douce et peu forte qui ne piquait pas. Je commençais donc mes expériences ; on était en 1750, les techniques de caractérisations des espèces étaient limitées. J'ai commencé par chercher la température d'ébullition de mon liquide et j'ai effectué un montage à reflux pour avoir les premières vapeurs de mon liquide qui passent en ébullition. J'ai obtenu une température de passage aux alentours de 190-200 °C. On peut donc conclure de ce test que mon liquide était une molécule avec une grande chaîne carbonée. Puis j'ai fait des tests de solubilité avec l'eau, du white spirit et de l'acétone, et les résultats de ces tests ont été tous biphasiques.

K. Autar

D'autres comptes rendus sont téléchargeables librement sur le site de la revue (www.lactualitechimique.org), à partir de la page liée à cet article.

Conclusion

La lecture de ces extraits parle d'elle-même. Les étudiants ont beaucoup apprécié cette séance et les objectifs ont été atteints : ils se sont familiarisés avec les techniques souvent considérées comme désuètes de la chimie analytique qualitative, mais malgré tout fort instructives. Cette séance a permis de valoriser les initiatives, de faire preuve de sens critique, de créativité, d'inventivité, de perspicacité. Elle a aussi initié à la démarche de validation des hypothèses et de confirmation des résultats, de précision et d'incertitudes. En un mot, c'est une bonne initiation à la démarche scientifique et elle constitue de plus une initiation à l'histoire des sciences et des techniques. Laissons un étudiant, N. Guibert, conclure : « *Ce TP démontre bien que plus on remonte dans*



M. Adam, DR.

le passé, plus il était difficile d'analyser un produit. Bien sûr, il existe d'autres tests et techniques que je n'ai pas eu le temps de réaliser, et des recherches approfondies en fonction du résultat peuvent toujours mener à la bonne conclusion, mais force est d'admettre que le progrès technologique a révolutionné le monde de l'analyse. »

Les auteurs souhaitent remercier Caroline Bazot, Christian Citadelle et Franck Xavier qui ont aidé à la mise en place de cette séance, ainsi que tous les étudiants dont les extraits de comptes rendus ne figurent pas dans cet article, à savoir : G. Basuyaux, A. Ben Tkhayet, C. Colin, F. Cordonnier, J. Correia, J. Delage, E. Démirtas, N. Djae, M. Galizzi, S. Houhoune, N. Jolin, L. Maiche, B. Marega, B. Metzger, F. Ouaghiani, I. Ouahab, G. Romanov, M. Rosier, C. Scherrer, C. Tinoco et A. Vellingner.

Cet article est également publié dans Le Bup.

Bibliographie

- Szabadvary F., *History of Analytical Chemistry*, Taylor & Francis, **1993**.
- Laitinen H.A., Ewing G.W., *A History of Analytical Chemistry*, Division of Analytical Chemistry of the American Chemical Society, **1977**.

Notes et références

- [1] Classe de TS₂C_A, ENCPB, lycée Pierre-Gilles de Gennes, Paris 13^e.
- [2] Une autre version de ce TP est possible : il s'agit de donner à chaque étudiant un flacon contenant un mélange de produits (binaire ou tertiaire, mono- ou multiphasique), chaque flacon étant étiqueté avec des symboles correspondants aux espèces mélangées. Par recoupement, les étudiants peuvent identifier les différentes espèces.
- [3] Brock W., *The Fontana History of Chemistry*, Fontana Press, **1992** ; Ihde A.J., *The Development of Modern Chemistry*, Dver, **1984** ; *Traité de Chimie Philosophique et Hermétique*, MDCCXXV, reprint **1977** ; Gilman H., *Organic Synthesis*, 4 vol., **1943** ; Heinrich F., *Les Théories de la Chimie organique*, Payot, **1925**.



X. Bataille

Xavier Bataille (auteur correspondant) est professeur et **Filip Decaster** est technicien à l'École Nationale de Chimie, Physique et Biologie, Paris 13*.



F. Decaster

* Lycée Pierre-Gilles de Gennes - ENCPB, 11 rue Pirandello, F-75013 Paris.
Courriel : xavierbataille@free.fr

L'IUPAC célèbrera son 100^e anniversaire à Paris en 2019

Le Conseil de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC), réuni à Istanbul du 8 au 16 août dernier, a décidé à la quasi-unanimité que sa **50^e Assemblée générale** et son **47^e Congrès mondial de chimie** (47th World Chemistry Congress), « **Chimie : créons notre avenir ! 100 années avec l'IUPAC** », se tiendront à Paris en 2019, pour célébrer le centenaire de cette Union à l'endroit même où elle est née.

Le Comité National de la Chimie (CNC), représentant de la chimie française à l'IUPAC, se réjouit que Paris puisse ainsi accueillir en 2019 des milliers de chimistes et scientifiques venus du monde entier pour débattre des réponses à apporter à la société autour de trois grandes questions essentielles : Chimie pour la vie, Chimie pour l'énergie et pour les ressources, Chimie pour l'environnement. Le congrès explorera les frontières de la connaissance en chimie et leur évolution au-delà de 2020, au travers de très nombreuses conférences et symposiums.

La candidature française a été préparée par la commission internationale du CNC, animée par le professeur Jean-Pierre Vairon (UPMC, Paris), avec le concours de toutes les composantes de la chimie française, académique et industrielle. Elle a bénéficié du soutien affirmé des pouvoirs publics à l'échelle nationale, régionale et parisienne, ainsi que de celui des acteurs industriels majeurs de la chimie de notre pays.

Placé sous la présidence d'honneur du professeur Jean-Marie Lehn (Univ. de Strasbourg), le congrès sera organisé par un comité scientifique animé par le professeur Clément Sanchez (Collège de France), associant largement chercheurs et industriels français, européens et spécialistes internationaux.

Le CNC invite d'ores et déjà l'ensemble de la communauté des chimistes à se saisir de la préparation et de la tenue de ce congrès de portée mondiale pour mieux répondre aux questions de nos concitoyens sur la chimie, à la fois science et industrie, et pour en faire un événement marquant de la chimie, tant en France qu'à l'international, cent ans après la création de l'IUPAC.

Robert Guillaumont, président du CNC, 28/08/13

• À suivre sur la page dédiée à l'IUPAC du site de la SCF :

www.societechimiquedefrance.fr/fr/a-propos-de-l-iupac.html et sur www.iupac.org

Le Tour de France de la biotechnologie

Aventure humaine, sportive et biotechnologique : cet été, deux étudiants de Sup'Biotech (Villejuif), Philip Hemme et Joachim Eeckhout, ont sillonné la France, en grande partie à vélo (600 km sur les 3 000 parcourus au total), à la rencontre de 26 grandes entreprises ou start-up représentatives des biotechnologies françaises. À leur arrivée, ils dressent un bilan optimiste de l'état du secteur : « *Nous avons rencontré des entreprises expertes dans leurs domaines et pouvant rivaliser avec les plus importantes au niveau mondial. Nous avons pu constater que les start-up françaises sont de mieux en mieux accompagnées dans leur développement, avec des stratégies régionales et dynamiques. Notre meilleur souvenir restera tous ces entrepreneurs passionnés qui font vivre les biotechnologies françaises et en font un des moteurs de la croissance.* »

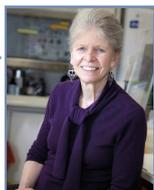
Passionnés eux-aussi, ils ont lancé **LaBiotech.fr**, un site web d'actualité, en décembre 2012. Le succès rencontré les a poussés à mettre en place le « Tour de France de LaBiotech ». À suivre : la mise en ligne d'ici fin octobre d'un documentaire vidéo de leur périple.

• Pour en savoir plus :

<http://tourdefrance.labiotech.fr>

Distinctions

Joan Steitz, Grande Médaille 2013 de l'Académie des sciences



La lauréate 2013 de la plus haute distinction de l'Académie⁽¹⁾ est la biologiste moléculaire américaine Joan A. Steitz, membre du Howard Hughes

Medical Institut⁽²⁾ et professeur de biochimie et biophysique moléculaire à l'Université de Yale. Surnommée « **la grande dame de l'ARN** » par ses pairs, elle a permis de comprendre le mode d'emploi de l'information génétique après sa traduction en ARN messager, et a caractérisé de nombreux ARN « non codants » essentiels à la vie cellulaire. Avec son équipe, elle continue de faire avancer la recherche – élucidant par exemple récemment la stratégie d'un virus pour échapper à la machinerie cellulaire de l'hôte –, d'enseigner et de stimuler des vocations scientifiques, chez les femmes en particulier. Son prix lui sera remis sous la Coupole le 26 novembre prochain.

(1) La Grande Médaille est décernée chaque année depuis 1997 à un savant, français ou étranger, ayant contribué au développement de la science de façon décisive, tant par l'originalité de ses recherches que par leur rayonnement international et l'influence stimulante qu'elles ont eue sur la création d'une véritable école de recherche.

(2) <http://medicine.yale.edu/labs/steitz/www/Site/Home.html>

• Source : Académie des sciences, 11/07/13.
Pour en savoir plus : www.academie-sciences.fr/activite/prix/grande_medaille.htm

ICHO : quatre médailles pour la délégation française



De gauche à droite : Clément, Valdo, Dorian et Jean... tous médaillés !

Du 15 au 24 juillet dernier, les quatre finalistes de l'épreuve finale de sélection aux 45^e Olympiades internationales de la chimie (OIC) ont représenté la France à Moscou, où près de 300

candidats venus de 75 nations se sont affrontés en chimie lors d'épreuves théoriques et pratiques – la France participe aux OIC depuis 1986. Ils ont rapporté une médaille d'argent – **Valdo Tatitscheff** (Paris, 84^e) – et trois de bronze – **Jean Michalland** (Lyon, 100^e), **Clément Robert** (Paris, 157^e) et **Dorian Canham** (2^e aux Olympiades nationales de 2012, Clermont-Ferrand, 189^e). Asie et Europe de l'Est se partagent les vingt premières places.

Rappelons que les 24 candidats présélectionnés en mai et leurs professeurs reçoivent notamment un abonnement d'un an à *L'Actualité Chimique*.

Rendez-vous en 2014 à Hanoi.

• www.olympiades-de-chimie.org
www.icho2013.chem.msu.ru

Recherche et développement

Plan d'action 2014 de l'ANR : appel à projets

Mis en ligne fin juillet, ce document unique et synthétique décrit, de manière aussi concise que possible, l'ensemble des actions et instruments de financement proposés par l'Agence. Il se

Adoption du projet de loi pour l'enseignement supérieur et la recherche

À l'issue de 27 heures de débats et après l'examen de 395 amendements, le Sénat, un mois après l'Assemblée nationale, a adopté le projet de loi pour l'enseignement supérieur et la recherche. La « Loi ESR » a donc été définitivement adoptée le 9 juillet dernier par le Parlement. Ce texte se veut une réponse aux priorités du pays : le redressement par la qualification, une nouvelle ambition pour la recherche, fondamentale comme technologique, et le transfert créateur d'innovation, d'emplois et de progrès pour la société.

La loi prolonge les propositions des Assises de l'Enseignement supérieur et de la recherche qui ont mobilisé 20 000 acteurs de la communauté universitaire et scientifique et de la société civile.

- Source : Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.
Texte adopté : www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/ta/ta0180.pdf

substitue à l'ancien document de programmation et aux textes des appels à projets proposés antérieurement. La **première étape** consiste à soumettre en ligne une pré-proposition de cinq pages, **avant le 23 octobre 2013**.

- Vous trouverez tous les documents sur : www.agence-nationale-recherche.fr/financer-votre-projet

PIVERT, premier Institut d'excellence spécialisé dans la chimie du végétal et des biocarburants

La convention de financement du premier Institut d'Excellence sur les Énergies Décarbonées (IEED) **PIVERT** – pour Picardie Innovations Végétales Enseignements et Recherches Technologiques – a été signée en juin dernier.

Installé à Compiègne, il sera spécialisé dans la chimie du végétal, dans les technologies et l'économie des bioraffineries de 3^e génération, et dans le domaine de la biomasse oléagineuse et forestière. Ce premier centre européen vise à transformer la biomasse oléagineuse en produits chimiques renouvelables pour de multiples applications (alimentation, santé, cosmétique, matériaux de construction...). Parmi ses axes de recherche figurent le traitement thermique de la biomasse, la chimie catalytique et les biotechnologies blanches.

Financé dans le cadre des « investissements d'avenir » (à hauteur de 64,25 millions d'euros sur dix ans), le projet, suivi par l'ANR et qui bénéficie du soutien des collectivités locales (Région

Picardie), sera géré par la SAS PIVERT dont les actionnaires sont Sofiprotéol, Rhodia, Maguin, PCAS, SNC Lavallin, le Pôle IAR, l'UTC, l'Université de Picardie-Jules Vernes, l'Université de technologie de Troyes et le CNRS. Il devrait entraîner à terme la création de 5 000 emplois.

- Source : ANR, 06/06/13.
www.institut-pivert.com/fr

Pôle de recherche Tox-Ecotox

Attendu depuis plusieurs semaines, le décret de création de la Fondation de coopération scientifique de Rovaltain, signé par Geneviève Fioraso, ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, a été publié le 12 juillet dernier.

Cette fondation scientifique a pour objet d'accompagner le projet du **Pôle de recherche en toxicologie environnementale et éco-toxicologie, Tox-Ecotox***, dans ses dimensions juridiques, financières, immobilières et scientifiques, notamment par le lancement d'appels à projets.

Située dans le nord de la Drôme, la plate-forme de recherche Rovaltain, labellisée Grand Projet Rhône-Alpes, a pour objectif d'étudier les effets contaminants sur l'être humain et sur l'environnement de substances potentiellement toxiques, à faible dose, combinées entre elles et sur de longues durées. Le projet prévoit la construction de huit enceintes expérimentales, réparties dans quatre bâtiments, dont la construction débutera prochainement.

- Source : Région Rhône-Alpes, 18/07/13.
* <http://pole-ecotox.com>

Chimie et société

Fête de la science 2013



Cette année, la Fête de la science aura lieu du **9 au 13 octobre** et sera placée sous le thème « **De l'infiniment grand à l'infiniment petit** ».

Elle s'articulera autour de villages des sciences, parcours scientifiques, portes ouvertes, conférences... En plus de 20 ans, cette manifestation ouverte à tous s'est imposée partout en France comme le plus grand rendez-vous des curieux et des passionnés de sciences, l'occasion unique de faire mieux connaître et mieux comprendre la recherche, voire de susciter des vocations.

Serez-vous au rendez-vous ?

- Programme complet des manifestations par régions : www.fetedelascience.fr

23^e Rencontres CNRS Jeunes « Sciences et Citoyens »

18-20 octobre 2013

Futuroscope de Poitiers

Fin octobre prochain, 450 jeunes Européens de 18 à 25 ans, étudiants ou engagés dans la vie active, et une centaine de chercheurs de toutes disciplines se réuniront pour débattre et dialoguer en toute liberté autour de sujets touchant aux grands problèmes de notre temps, liant science et société – parmi lesquels « Nanomonde : stupéurs et tremblements », « Quelles transitions énergétiques pour demain », « Biomimétisme : la nature au service de l'innovation industrielle et du design », ou encore « Imaginaire et science, une longue histoire entre mythes et réalité »... Un concept qui fonctionne vraiment bien, comme en témoigne le film sur les vingt ans des rencontres*.

- Inscriptions avant le 20 septembre : www.cnrs.fr/sciencesetcitoyens
- * <http://videothèque.cnrs.fr/doc=2733>

D'autres brèves vous attendent sur le site de la revue

www.lactualitechimique.org
page liée au sommaire de ce numéro

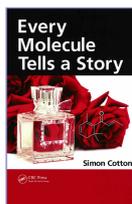
ParticleFinder : le nouvel outil d'HORIBA pour la spectroscopie Raman

HORIBA Scientific, spécialiste des équipements scientifiques et analytiques haute performance, vient de lancer ParticleFinder, un nouveau module pour son logiciel de spectroscopie LabSpec 6. Destiné à l'ensemble des microscopes Raman d'HORIBA, ParticleFinder apporte un nouveau niveau d'automatisation et une plus grande facilité d'emploi pour les analystes utilisant les outils de caractérisation chimique uniques offerts par la spectroscopie Raman.

C'est l'outil idéal pour la localisation et la caractérisation de molécules pharmaceutiques, de traces pour l'expertise médico-légale, de particules géologiques, de contaminants piégés dans des filtres à air... et pour toute analyse nécessitant cet outil clé.

- Contact : info-sci.fr@horiba.com – Tél. : 33(0)1 69 74 72 00 – www.HORIBA.com/scientific

Livres

**Every molecule tells a story**

S. Cotton

266 p., 38,99 €

CRC press, 2012

Savez-vous qu'en 1894, Lord Rayleigh, intrigué par la différence de densité de l'azote atmosphérique et de celui issu d'une réaction chimique fit réagir 23 litres d'azote atmosphérique sur du magnésium au rouge, formant Mg_3N_2 , et qu'il lui resta un peu moins de 100 cm^3 d'un gaz inerte qu'il appela argon ? Savez-vous que Linus Pauling n'arriva pas à montrer que l'absorption de grandes quantités d'acide ascorbique protégeait durablement des rhumes ? Que la testostérone se fabrique à partir du cholestérol, et qu'en 1920, la strychnine reçut une forte publicité grâce à un roman d'Agatha Christie ? Si tous les chimistes connaissent la toxicité du diméthyl mercure grâce à la pollution de la baie de Minamata, on connaît moins le décès tragique de Karen Wetterhahn après une analyse RMN de $Hg(CH_3)_2$ dont quelques gouttes avaient traversé ses gants protecteurs. Vous pouvez aussi apprendre que la fonction méthylxanthine fabriquée par les plantes pour inhiber l'attaque des insectes se trouve dans la caféine, dont la dose létale pour l'Homme est de 5 g, ce qui représente tout de même plus de cent tasses de café ou de thé à la suite ! Le glycol présent en 1985 dans des vins autrichiens frelatés n'a comme antidote que l'éthanol... À votre santé ! Tout ceci se trouve dans ce livre, et aussi : l'histoire d'Alexander Fleming retrouvant après ses vacances en 1927 une boîte de pétri de culture de staphylocoques attaquée par des moisissures, avec autour des cercles où la progression des staphylo avait été bloquée, ce qui conduisit à la pénicilline. Ce qu'on sait moins, c'est que l'effet antibiotique de cette molécule avait été trouvé dès 1896 par un médecin français, Ernest Duchesne. L'auteur reporte la découverte des sulfamides par Gerhard Domagk, qui identifia le prontosil en Allemagne en 1932, et dont la fille Hildegard qui s'était piquée au doigt et était menacée d'une amputation du

bras pour éviter la septicémie fut la première patiente sauvée par les sulfamides, molécule que tous les GI débarquant en 1944 avaient sur eux dans un sachet utilisable en cas de blessure pour éviter l'infection. L'histoire des anticancéreux est assez bien documentée ; on parle entre autres de la vinorelbine et de la pervenche de Madagascar, chère à Pierre Potier.

Tous ces détails, ces anecdotes et histoires et plus d'une centaine d'autres sont dans ce livre très intéressant qui, par ailleurs, est d'une rigueur et d'une qualité scientifiques irréprochables. Les formules développées et les noms des molécules (plusieurs centaines) sont tout à fait exacts. Elles se déclinent dans 14 chapitres qui vont des gaz de l'atmosphère aux acides et bases, aux stéroïdes, aux molécules des sens et du sexe, jusqu'aux polymères, en passant par les poisons et les explosifs.

L'auteur, Simon Cotton, a enseigné au Queen Mary College à Londres et à l'Université de East Anglia. Il a écrit une rubrique sur « les molécules du mois » depuis 1996 dans *Education in Chemistry* ; sa démarche rappelle celle de la SCF avec « les produits du jour » publiés en 2011*, mais en plus complet, avec une bibliographie de livres américains et anglais abondante à laquelle on peut se référer.

Si vous aimez l'histoire en chimie, ou si vous avez besoin d'introduire quelques phrases d'accroche dans un cours, ce livre est pour vous.

Jean-Claude Bernier*www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour**La machinerie de la vie**

D.S. Goodsell

170 p., 25 €

EDP Sciences, 2010

Rares sont les ouvrages de biologie qui nous transportent dans la réalité d'une cellule, qu'elle soit microbienne ou humaine. Le livre de David Goodsell, professeur à La Jolla en Californie et spécialiste des sciences de l'éducation, est une incitation passionnante à voyager à l'intérieur des cellules. Comme toute vie sur Terre est composée de cellules, elles-mêmes formées de molécules de toutes tailles, la structure

Vient de paraître !

**Chimie et enjeux énergétiques**

M.-T. Dinh-Audouin,

D. Olivier, P. Rigny (coord.)

274 p., 24 €

EDP Sciences/L'Actualité Chimique Livres, 2013

Ce nouveau tome de la série « Chimie et... » aborde l'état de la recherche et de la technique pour faire face à l'épuisement du pétrole, aux rejets de gaz à effet de serre et à l'augmentation de la demande énergétique mondiale. Après un panorama de la situation et de l'avenir énergétiques, sont présentées les solutions à l'étude en R & D : utilisation de l'énergie de la matière vivante (plantes, algues), nouvelles batteries pour stocker l'électricité, matériaux pour éviter les pertes dans le transport de l'électricité, solutions pour le recyclage du combustible nucléaire, etc. Au cœur de ces thématiques, on découvrira comment la chimie intervient sous de multiples aspects.

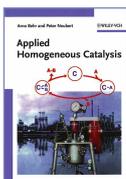
de cet ouvrage démarre avec les machines moléculaires qui, à l'échelle nanométrique, vont former les cellules. Ce qui est remarquable et assez peu courant dans les ouvrages de biologie de ce type, c'est que chaque molécule, et surtout les macromolécules, sont représentées à l'intérieur d'une cellule, à leur concentration connue, localisées au bon endroit, avec une taille et une forme correctes. C'est en effet un véritable enchantement visuel que de comparer par exemple l'apparence de l'insuline (une petite protéine) avec celle de la ferritine (une grosse métalloprotéine qui contient 4 500 cations ferriques).

Dans un autre domaine, un schéma simplifié permet de suivre la biosynthèse du lanostérol (un stérol à 30 atomes de carbone) à partir de 18 molécules d'acétate (2 atomes de carbone). Un chapitre est consacré à l'importance de la spécialisation dans la structuration du corps humain. Des photos remarquables permettent de se représenter à quoi ressemble un axone d'un neurone, sa gaine de myéline ainsi qu'une synapse avec ses petites vésicules de neurotransmetteurs.

En complément, un chapitre nous présente quelques alliés de nos cellules, comme par exemple les vitamines, mais aussi nos ennemis, comme les toxiques cellulaires. Ainsi on imagine comment l'anion cyanure ($-C\equiv N$) bloque irréversiblement l'énorme cytochrome-c-oxydant, le dernier complexe enzymatique de la chaîne

respiratoire mitochondriale... arrêtant brusquement toute vie cellulaire ! Comme déclin et mort sont aussi inévitables dans le monde cellulaire, le chapitre consacré à la vie et à la mort permet de bien se représenter la structure massive d'un protéasome, par rapport aux caspases, les enzymes destructrices des protéines en fin de vie. N'hésitez pas à faire connaissance avec notre monde nanométrique cellulaire, un voyage fabuleux dans lequel nous entraînent ce petit ouvrage aux photos remarquables et que tout chimiste ou biologiste devrait avoir dans sa bibliothèque.

André Picot



Applied homogeneous catalysis

A. Behr, P. Neubert
688 p., 60 £
Wiley-VCH, 2012

S'il existe des livres de chimie organométallique dans lesquels les principes fondamentaux de catalyse homogène sont décrits, je n'en connais pas pour ma part qui mettent l'accent sur une approche à la fois fondamentale et appliquée visant à décrire, principes et schémas à l'appui, les procédés existants ou potentiellement en devenir utilisant des catalyseurs homogènes à base de métaux de transition. Cette lacune vient d'être comblée, comme l'indique Willi Keim dans sa préface en mettant en exergue l'approche interdisciplinaire évoquée ci-dessus.

Ce livre débute par un historique marquant les dates importantes des découvertes de la catalyse hétérogène, suivies de l'avènement de la catalyse homogène, associées aux noms des chercheurs qui ont apporté une contribution majeure dans le domaine. Il est suivi par un chapitre traitant des aspects économiques, chiffrant les volumes impliqués dans les domaines relevant de la chimie des grands intermédiaires jusqu'à ceux de la chimie fine.

On aborde ensuite plus le fondamental : sont passés en revue successivement la définition des termes usuels en catalyse, la notion de cycle catalytique et les étapes élémentaires attenantes, et d'une manière plus générale des exemples de complexes de métaux de transition utilisés en catalyse, pour terminer par une approche ligands phosphorés et leurs caractéristiques en termes de basicité

Bulletin de l'Union des professeurs de physique et de chimie « Le Bup »

La rédaction de L'Actualité Chimique a sélectionné pour vous quelques articles.



Hors série n° 1 (juin 2013)

« La lumière synchrotron au service de la science et de la société »
(numéro commun UdPPC/SFP).

N° 955-956 (juin-juillet-août-septembre 2013)

- Introduction aux incertitudes de mesure, par D. Boilley, Y. Lallouet.
- Sciences et société, par A.M. Miguet, P. Montpied, M. Chambard, I. Dylas-Truong, M. Renard.
- Quelques aspects expérimentaux des transitions de phase, par J. Cavoret, C. Mulet Marquis, S. Rochefeuille.
- Synthèse et étude d'un composé photochrome de la famille des salicylidène-anilines, par J. Piard, R. Métivier.
- Les XXIX^e Olympiades nationales de la chimie, par J. Calafell, A. Gilles.
- Un point sur (fiches publiées précédemment dans L'Act. Chim.).

Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur www.udppc.asso.fr

/acidité, effets électronique et stérique. S'en suivent successivement des chapitres sur les effets de solvant, la catalyse asymétrique, les considérations cinétiques et les méthodes d'analyse spectroscopique de cycles catalytiques, puis les principes fondamentaux d'ingénierie catalytique homogène mettant l'accent sur les méthodes de recyclage et/ou de réactions en milieux biphasiques. La plupart des réactions de catalyse homogène industrialisées sont décrites dans les divers chapitres qui suivent, où on analyse à la fois le fondamental (mécanismes) et les aspects plus techniques de mise en œuvre. On y rencontre aussi un chapitre consacré à la polymérisation sur catalyseurs métallocènes et postmétallocènes.

On peut regretter l'absence du procédé Eastmann-Kodak et un raccourci rapide sur le mécanisme du procédé Cativa en chimie de CO, de même que l'absence de références à la fois originales et récentes sur la métathèse des alcynes qui a pourtant fait l'objet de deux conférences lors du dernier congrès de catalyse homogène à Toulouse. À ce propos, il est intéressant de noter que cet ouvrage est illustré par des photos de nombreux chercheurs ayant apporté une contribution significative dans les domaines concernés, mais avec fatalement quelques lacunes.

Le livre se termine par une analyse sur les tendances actuelles en termes de méthodes de développement, catalyseurs, nouvelle classe de ligands efficaces et ressources issues du végétal (bioressources) et une approche sur la valorisation de CO₂.

Un livre qui assurément peut être un document de base pour un cours de

catalyse homogène, à la portée et à l'usage des étudiants : chaque chapitre est suivi de questions et d'exercices (corrections en fin de livre). Au-delà, cet excellent ouvrage peut aussi servir aux chercheurs et ingénieurs du domaine pour leur propre culture, voire pour y trouver une source d'inspiration pour leurs propres recherches.

André Mortreux

À signaler



Le brevet d'invention La cause des inventeurs

C. Grosset-Fournier, A. Dacheux
384 p., 59 £
Tec & Doc, Lavoisier, 2012

Voilà un guide pratique en 101 questions pour rendre le droit des brevets accessible aux inventeurs ! Préfacé par Yves Chauvin, prix Nobel de chimie, lui-même impliqué dans de très nombreux brevets, ce livre est dans sa forme et son contenu spécialement dédié aux scientifiques. Agencé sous forme de questions/réponses pour un usage facile et rapide, il a surtout la particularité d'être illustré par des cas pratiques et des exemples pris dans le domaine de la chimie, voire des biotechnologies. Y sont aussi annexées des décisions de jurisprudence qui illustrent de manière encore plus approfondie les concepts fondamentaux des brevets d'invention.

26-27 septembre 2013
Club Émulsion 2013

Montpellier

- <http://clubemulsion2013.enscm.fr>

26-27 septembre 2013
Woodchem 2013

Nancy

- www.woodchem.fr/systeme/m1.php

29 septembre-2 octobre 2013
PAT 2013

12th International conference on polymers for advanced technologies

Berlin (Allemagne)

- www.pat-congress.org

6-10 octobre 2013
ECMM 2013

4th European conference on molecular magnetism

Karlsruhe (Allemagne)

- www.eimm.eu

7-11 octobre 2013
MNPC13

Matériaux et nanostructures π -conjugués

Annecy

- <http://mnpc2013.sciencesconf.org>

8-10 octobre 2013
SFGP 2013

FFC

XIV^e Congrès bisannuel de la Société Française de Génie des Procédés

Lyon

Thème : Les sciences du génie des procédés pour une industrie durable.

- www.sfgp.asso.fr/?cat=menu&mcat=even&id=51

9-10 octobre 2013
Les Rendez-vous Carnot 2013
La R & D pour les entreprises

Lyon

- www.rdv-carnot.com

9-13 octobre 2013
Young Chem 2013

11th Annual international congress of young chemists

Poznan (Pologne)

- www.youngchem.com

13-15 octobre 2013
1st EuGSC



EuCHEMS congress on green and sustainable chemistry

Budapest (Hongrie)

- www.1eugsc.mke.org.hu

16-18 octobre
FROST 4

4th Conference on frontiers in organic synthesis technology

Budapest (Hongrie)

- www.frostconferences.com

17-18 octobre 2013



1^{eres} Journées méditerranéennes des jeunes chercheurs

Montpellier

- <http://clubdesjeuneslr.wix.com/jmjc>

17-22 octobre 2013



NMS IX

9th International symposium on novel materials and their synthesis

Shanghai (Chine)

- www.iupac.org/conferences/2013

18 octobre 2013
Rencontres Chimie-Santé environnementale

Lyon

- www.rencontres-cse.fr

18-20 octobre 2013

23^e Rencontres CNRS jeunes « Sciences et citoyens »

Poitiers

(voir p. 34).

- www.cnrs.fr/sciencesetcitoyens

21-24 octobre 2013
EPNOE 2013

3rd International polysaccharide conference

Nice

- <http://epnoe2013.sciencesconf.org>

27-30 octobre 2013

61^e Congrès de l'UdPPC

Orléans

- www.udppc.asso.fr/orleans2013

27-30 octobre 2013
E2C 2013



3rd European energy conference

Budapest (Hongrie)

- www.e2c2013.mke.org.hu

27-31 octobre 2013
ISIEM 2013

International symposium on inorganic and environmental materials

Rennes

- <http://isiem2013.sciencesconf.org>

30 octobre 2013

FFC

Wine track 2013

Journée scientifique sur la traçabilité des vins et spiritueux

Villeneuve d'Ornon

- www.chimie-experts.org

4-7 novembre 2013

Ceramic membranes

From design to applications

Chongqing (Chine)

- www.iemm.univ-montp2.fr/spip.php?article302

6 novembre 2013

FFC

Chimie et technologies de l'information

Paris

Dans le cadre des colloques « Chimie et... » à la Maison de la Chimie (voir p. 6).

- <http://actions.maisondelachimie.com/index-p-colloque-i-27.html>

13 novembre 2013



Journée du club Histoire de la chimie

Paris

Journée commune avec la Société d'histoire de la pharmacie.

- danielle.fauque@u-psud.fr

14 novembre 2013

Biobased materials

The role of nanotechnologies

Mons (Belgique)

- www.eevent.eu/tech_nano

14-16 novembre 2013

Les fondamentales

1^{er} Forum du CNRS dédié aux sciences

Paris

- <http://lesfondamentales.cnrs.fr>

19-21 novembre 2013

Plant based summit

Paris

- www.plantbasedsummit.com

Vous trouverez de nombreuses autres manifestations sur le site de la SCF : www.societechimiquedefrance.fr, rubrique **Manifestations**.

La Société Chimique de France évolue pour mieux vous servir

- La division de Chimie physique (DCP) et la division de Chimie analytique (DCA) s'associent pour mieux fédérer leurs activités et celles des groupes associés au sein d'une nouvelle division de Chimie physique.
- Pour répondre à une demande grandissante de prise en compte de certains thèmes transversaux, une première « inter-division » va être créée pour l'énergie.
- Un grand congrès regroupant toute la SCF, SCF'15, sera organisé à l'été 2015.

Les séminaires annuels que la SCF a mis en place avec les responsables des divisions scientifiques et des sections régionales, et qu'elle continuera à tenir de façon régulière en les étendant aux groupes thématiques, permettent d'améliorer progressivement nos modes de fonctionnement interne, mais aussi et surtout de mieux répondre aux attentes de tous ses adhérents actuels et potentiels, et de rendre l'action de la Société plus lisible. Le Bureau de la SCF, sur la base des réflexions et des pistes dégagées lors des séminaires, a décidé de procéder à des changements visibles de tous dans l'organisation et les pratiques de notre association à partir de 2014. Ces changements ont pour objectifs de fédérer les composantes de la chimie en respectant leurs singularités, tout en leur offrant une tribune pour qu'elles puissent être entendues par leurs partenaires. Le Bureau tient à remercier tout particulièrement Elisabeth Bordes-Richard, chargée de mission « structuration », pour son implication dans ce travail en profondeur au sein de notre Société.

Afin de mettre en application les principes exposés ci-dessus, le Conseil d'administration (CA) du 24 juin a entériné les trois évolutions importantes suivantes :

- La division de Chimie physique (DCP) et la division de Chimie analytique (DCA) ont décidé de fusionner pour élargir leur sphère d'influence et leur visibilité. La nouvelle entité issue de cette fusion fonctionnera comme une fédération afin que chaque sous-discipline de la chimie physique puisse y trouver sa place. Le groupe d'électrochimie a décidé de se joindre à la DCP et à la DCA dans la phase de création de cette entité et a fortement contribué à l'élaboration de son mode de fonctionnement. Ainsi, cette nouvelle division de Chimie physique sera composée de groupes qui ont décidé d'être partie intégrante de celle-ci et dont chaque président sera membre de droit du Bureau de la division. Les groupes mèneront des actions qui sont propres à leur sous-discipline et s'uniront dans le cadre de la division pour des actions d'envergure et les actions vers les jeunes. Avec ce nouveau mode de fonctionnement, la chimie physique souhaite fédérer toutes ses composantes pour mieux défendre leurs intérêts communs, tout en préservant leurs singularités. Lorsque vous recevrez votre bulletin d'adhésion 2014, vous trouverez la liste des groupes de cette fédération ; il ne tient qu'à vous de l'élargir à votre sous-discipline. L'adhésion à ces groupes ne sera possible que pour les membres de la division. N'hésitez pas à vous mobiliser et à faire part de vos intentions à cette nouvelle division.

- Les séminaires de la SCF ont aussi montré que notre Société se devait d'être plus proactive dans l'évolution du paysage de la recherche française, et que les attentes étaient nombreuses par rapport à certains sujets. Chacun d'entre nous a pu observer au cours des dernières années l'évolution du langage dans la définition de la stratégie nationale de la recherche. On parle d'innovation, de sciences citoyennes, de recherches sociétales... Cette évolution marque la volonté politique de rapprocher la recherche des préoccupations citoyennes afin d'œuvrer efficacement à la résolution des problèmes que la société rencontre dans des domaines comme l'énergie, l'environnement, la santé, les technologies de l'information... Les entités opérationnelles de la SCF nous permettent de nous regrouper au sein de divisions scientifiques et de sections régionales, mais pas de nous regrouper autour d'une thématique transversale ayant pour objet de répondre à un besoin de la société. Le Bureau et le CA de la SCF ont décidé de remédier à ce manque en créant une première entité opérationnelle de ce type, appelée pour l'instant « inter-division », qui fédérera l'ensemble des divisions scientifiques et les groupes thématiques qui le souhaitent sur la thématique de l'énergie. Bien sûr, ce choix peut paraître frustrant pour certains qui souhaiteraient une action immédiate sur une autre thématique, mais il s'agit là de tester un nouveau concept qui sera élargi en cas de succès. Chaque division, chaque groupe qui le souhaite désignera un représentant au sein de cette inter-division des sciences chimiques pour l'énergie. Cette nouvelle entité accueillera aussi des représentants membres de la SCF désignés par les organismes institutionnels et par des industries du domaine. Ses objectifs sont de construire la vision SCF dans le domaine de l'énergie, de donner aux adhérents qui le souhaitent la possibilité de travailler de façon transversale par rapport à leur discipline fondamentale avec d'autres sur ces thèmes majeurs pour nous tous, et de défendre les intérêts des chimistes du domaine.

- Enfin, une société savante se doit de réunir ses membres afin d'échanger et de construire ensemble notre vision de la chimie. Le dernier grand congrès SCF a eu lieu en 2007, et le Bureau et le CA ont décidé d'organiser mi-2015 une grande conférence : SCF'15. Un appel à candidatures des sections régionales est en cours pour définir quel en sera le lieu. Le Bureau et le CA ont choisi de donner une couleur thématique transversale à cette manifestation, afin qu'elle soit aussi l'occasion de montrer que notre association est partie prenante des évolutions du système français de recherche et d'innovation. Pour rester cohérente et efficace, la SCF a décidé que la thématique de l'énergie serait à l'honneur lors de SCF'15. Là encore, un mode de fonctionnement fédératif a été choisi, où chaque division et chaque groupe intéressé sera partie prenante de l'organisation de la conférence. Le succès dépendra de leur implication, et bien évidemment de celle de chacun des membres de notre association.

Notre Société est en mutation et elle a besoin de votre soutien, de votre implication, de vos remarques, de vos critiques, et surtout de vous et de votre enthousiasme.

Stanislas Pommeret
Vice-président de la SCF

Grands Prix SCF 2013

Prix Joseph Achille Le bel• **Anny Jutand**

Ingénieur ENSCP, Anny Jutand a obtenu son doctorat en 1980 à l'Université Paris 13 (avec J.-F. Fauvarque), puis effectué un post-doctorat à Stockholm (avec B. Akermark). Nommée chargée de recherche au CNRS en 1981, elle a rejoint en 1984 l'équipe de Christian Amatore à l'ENS (rue d'Ulm, Paris) et est directrice de recherche depuis 1992.

Anny Jutand a été une pionnière du couplage catalytique mixte catalysé par le palladium (1977) et le nickel, avant même Negishi, avec les dérivés RMgX, RLi et enolate de zinc. Elle est une experte internationale, rarissime, de l'élucidation des mécanismes de réactions catalysées par les complexes de métaux par étude électrochimique, RMN, UV, cinétique et caractérisation

d'espèces catalytiques. Elle a montré par exemple la stabilisation d'espèces du Pd(0) par les halogénures, caractérisé le Pd(IV) dans la réaction de Catellani, montré le rôle de OH⁻ dans la réaction de Suzuki-Miyaura, caractérisé le Cu(I) dans la réaction de couplage C-N, démontré l'autocatalyse de AcOH dans l'activation C-H au ruthénium(II) et l'intervention du fer(I) dans des réactions de cyclisation, etc.

À ce jour, ses travaux ont donné lieu à 168 publications (citées plus de 7 000 fois), 9 chapitres de livres et 7 brevets. Elle a fait 22 conférences à l'étranger entre 2008 et 2012 et a été sollicitée en particulier pour enseigner l'étude des mécanismes réactionnels à l'Université de Wuhan (Chine). Elle a coopéré en élucidant les mécanismes de réactions obscures avec dix laboratoires étrangers, mais surtout avec dix équipes françaises, leur apportant un meilleur niveau de compréhension et de visibilité internationale.

Par sa formation d'étudiants de master, de doctorants, de postdocteurs et ses apports mécanistiques aux équipes

françaises et internationales, elle a ainsi contribué au rayonnement de la catalyse et de la chimie moléculaire et organométallique française, tant en France qu'au plan international.

Ce prix récompense son œuvre unique et remarquable dans l'élucidation de mécanismes réactionnels, l'introduction de nouveaux concepts en chimie organométallique et organique, et la visibilité et le rayonnement internationaux de la catalyse française.

• **Joël Moreau**

Après des études à l'Université de Poitiers, Joël Moreau a obtenu son doctorat en 1976 avec Robert Corriu à Montpellier. Il a ensuite effectué un stage post-doctoral à l'« Inorganic Chemistry Laboratory » d'Oxford avec Malcom Green. Il a débuté sa carrière comme chargé de recherche au CNRS dans un laboratoire de l'Université de Montpellier, puis dans le laboratoire mixte avec la société Rhône-Poulenc. Il est nommé directeur de recherche

Assemblée générale ordinaire

L'Assemblée générale statutaire de la SCF s'est tenue au siège social de l'association le 24 juin dernier. Une trentaine de participants étaient présents, mais par le renfort des pouvoirs adressés au président Olivier Homolle et à plusieurs participantes et participants, 518 adhérents étaient représentés.

Après le rapport moral du président O. Homolle qui a rappelé les faits marquants de l'année 2012, dominée par le renouvellement du Conseil d'administration, et du trésorier A. Descoqs qui a présenté son rapport et ceux du commissaire aux comptes puis le budget prévisionnel 2013, l'Assemblée générale a adopté les trois résolutions :

- approuvant lesdits comptes dégageant un bénéfice de 19 317,05 €, donnant quitus de leur mandat aux membres du Conseil d'administration ;
- approuvant les affectations statutaires du bénéfice de l'exercice 2012 au « Fonds associatifs sans droit de reprise » (5 543 €) et au « Report à nouveau » du solde du résultat (13 774,05 €) ;
- acceptant la proposition de budget prévisionnel en équilibre.

Le procès-verbal de cette réunion ainsi que les rapports du président et du trésorier avec les tableaux financiers sont disponibles en ligne (page personnelle des membres de la SCF).

Au dernier Conseil d'administration

Quatrième séminaire SCF

Le Conseil d'administration (CA) du 24 juin dernier a entériné la proposition du Bureau de la SCF de tenir un 4^e séminaire qui continue donc une série dont le succès va grandissant et se traduit maintenant dans les faits tant au niveau de la politique des adhésions à l'Association que dans sa structuration par une évolution vers des entités fédératrices. Ce prochain séminaire réunira les 25 et 26 novembre le CA et l'ensemble des entités opérationnelles de la SCF. Parmi les thèmes envisagés, en plus des sujets « récurrents » mentionnés ci-dessus : la SCF à l'international ; la SCF et le numérique ; la SCF et l'éducation et la culture scientifiques.

Les entités opérationnelles comme le Bureau national⁽¹⁾ sont à l'écoute de toutes suggestions susceptibles de concourir à l'épanouissement de notre association.

SCF'15 : le grand congrès national de la SCF

Lors de cette même réunion, le CA a officialisé l'organisation d'un grand congrès qui se tiendra en 2015 (vraisemblablement dans la première quinzaine de juillet). Une présentation de l'événement, exposée par son coordonnateur, Stanislas Pommeret, est disponible en ligne (page personnelle des membres de la SCF)⁽²⁾.

Un appel à candidatures vient d'être lancé auprès des sections régionales pour accueillir le congrès : participez, afin que votre section emporte ce défi, puis le relève !

Prix nationaux et binationaux de la SCF

Le Conseil a aussi entériné les choix du jury (voir partie dédiée dans cette rubrique).

Les prix seront remis aux lauréats lors d'une cérémonie solennelle prévue au printemps 2014.

(1) www.societechimiquedefrance.fr/fr/scf-nationale.html

(2) www.societechimiquedefrance.fr/acces-membres/documentation-reservee-aux-membres.html

Le Bureau de la SCF

CNRS en 1985, puis professeur à l'ENSCM en 1995 et directeur de cette école en 2002.

Pendant toute sa carrière, Joël Moreau combine une très forte activité scientifique et une forte activité au bénéfice de la formation (directeur d'une école de chimie) et de la gestion de la recherche (directeur d'UMR et membre du Comité national du CNRS). Parmi les reconnaissances de la qualité de son investissement dans ces activités, il a été élu président de la section 16 du CNRS et président de la Fédération Gay-Lussac qui regroupe les écoles de chimie et de génie chimique.

Ses thématiques de recherche ont fortement évolué au cours de sa carrière, allant de la synthèse organique aux matériaux moléculaires *via* les céramiques. C'est dans les domaines des matériaux hybrides nanostructurés qu'il a acquis une réputation internationale : fibres chirales, généralisation de la nanostructuration par auto-organisation, catalyseurs acides photo-engendrés pour la microlithographie d'organosilices, nano-architectures π -conjuguées. Dans ce dernier domaine, grâce aux propriétés électroniques et optiques des systèmes conjugués, des applications ont été proposées par son équipe : systèmes ionochromes, diodes luminescentes, capteurs de gaz, thermochromes. Ces dernières années, il a combiné plusieurs « premières » scientifiques et des réussites technologiques.

À ce jour, ses travaux ont donné lieu à 202 publications, 9 brevets, 125 conférences et 37 thèses.

Ce prix récompense ses contributions majeures dans le domaine des matériaux hybrides nanostructurés, et son implication forte et dynamique au service de la chimie à Montpellier et en France.

Prix Pierre Süe



• Pierre Braunstein

Ingénieur de l'École de chimie de Mulhouse (1969), Pierre Braunstein est docteur ingénieur en 1971. Il passe ensuite un doctorat d'État à Strasbourg en

1974 (avec J. Dehand), suivi d'un postdoctorat à Londres (R.S. Nyholm, 1971-72), puis à Munich (E.O. Fischer, 1974-75).

Directeur de recherche au CNRS à Strasbourg, Pierre Braunstein est un chercheur des organométalliques et de la chimie de coordination par excellence, avec un impact en catalyse. L'équipe qu'il crée à Strasbourg est orientée initialement vers la synthèse

de clusters organométalliques, clusters mixtes Pd-métal, Au-Pt, papillon Pt_2Mo_2 ou hélicoïdal Pd_4Mn_4 , complexes d^{10} - d^{10} , Co_{16} dendricluster. Il a montré que les particules issues des clusters étaient plus actives en catalyse que celles résultant de mélanges de complexes de métaux, à l'interface des nanosciences. Il a développé une chimie organo- et bimétallique de haut niveau par l'association des ligands hémilabiles, polydentants PNP, NNN, poly(NHC), etc., et innové par la fabrication et l'étude de complexes de plus de trente éléments, incluant des complexes à valences mixtes. Ses réalisations en catalyse homogène concernent la découverte et la mise au point de catalyseurs pour la synthèse de lactones par combinaison CO_2 /butadiène, la copolymérisation CO /éthylène, éthylène/oléfine.

À ce jour, ses travaux ont donné lieu à 426 publications, 32 revues et chapitres, 10 brevets et 56 thèses. Il a présenté plus de 370 conférences en France et à l'étranger. Son activité éditoriale inclut une dizaine de journaux scientifiques et les *Comptes rendus de l'Académie des sciences* dont il est éditeur en chef depuis 2002.

Pierre Braunstein a reçu plus de dix prix internationaux prestigieux et la Médaille d'argent du CNRS en 1989. Il est membre de l'Académie des sciences depuis 2005.

Le prix Pierre Süe lui est attribué pour ses découvertes remarquables et l'introduction de nouveaux concepts dans le domaine des clusters et des complexes de métaux variés à ligands polyfonctionnels.

Prix binationaux 2013

Prix franco-britannique

• Steven V. Ley

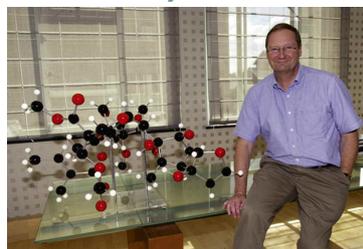


Photo : Nathan Pitt.

Après son doctorat à l'Université de Loughborough en 1972, Steven Ley a réalisé deux stages postdoctoraux, l'un chez L. Paquette (Université d'Ohio, E.-U.) et l'autre chez D. Barton (Imperial College, R-U). Il est nommé professeur de chimie organique à l'Imperial College de Londres en 1983, et devient directeur du département de chimie en 1989. En 1992, il est nommé

professeur de chimie à l'Université de Cambridge et directeur du département de chimie.

Steven Ley est un chimiste de très grand talent, internationalement reconnu dans le domaine de la synthèse totale de molécules complexes biologiquement actives. Il a réussi à synthétiser plus de 120 molécules extrêmement complexes telles que l'azadirachtine ou encore la spongistatine. Il est non seulement un fin stratège mais est également capable de mettre au point de nouveaux réactifs et de nouvelles techniques dont il fait bénéficier toute la communauté des chimistes organiciens. Parmi les réactifs les plus connus, citons le tétra-*n*-propylammonium perruthenate ainsi que les réactifs supportés. Concernant les techniques innovantes, Steve Ley a contribué à la mise au point et au développement de la chimie en flux continu et est le créateur de l'« Innovative Technology Center » pour promouvoir cette technique.

À ce jour, il est co-auteur de plus de 760 publications et a été conférencier invité dans plus de 400 colloques internationaux. Il est consultant pour plusieurs sociétés pharmaceutiques et membre actif de nombreux « editorial boards » de revues scientifiques.

Son excellent travail a été récompensé par de nombreux prix internationaux : « Award for Creative work in synthetic organic chemistry » (ACS, 2007), « Tetrahedron prize for creativity in organic chemistry » (Elsevier, 2009), Royal Medal de la Royal Society (2011). Steve Ley a également contribué à la formation de nombreux chimistes français en les accueillant dans son laboratoire en tant que doctorants ou postdoctorants.

Ce prix lui est attribué pour ses nombreuses contributions à la chimie organique dans la mise au point de méthodes et de stratégies de synthèse, de réactifs nouveaux et de techniques nouvelles, ayant un impact considérable sur les recherches des communautés académiques et industrielles françaises et internationales.

Prix franco-italien



• Roberta Sessoli

Roberta Sessoli a obtenu son doctorat à l'Université de Florence en 1992 sur les matériaux magnétiques de basse dimensionnalité, puis elle a effectué deux stages postdoctoraux au cours desquels elle a travaillé sur la caractérisation magnétique des

supraconducteurs à haute température critique. Ses thèmes de recherche recouvrent un vaste domaine, de la synthèse moléculaire inorganique aux études spectroscopiques et magnétiques de systèmes en massif, mais également de molécules spécialement synthétisées pour être déposées sur des surfaces. Ses centres d'intérêt sont focalisés sur les propriétés magnétiques des clusters et des chaînes. Roberta Sessoli est une pionnière dans le domaine de la bistabilité magnétique moléculaire et des effets tunnels quantiques dans les SMM (« single molecule magnets ») et SIM (« single-ion magnets »), ainsi que de leur greffage sur des surfaces, en conservant leurs propriétés.

À ce jour, elle est co-auteur de 260 publications avec plus de 22 000 citations et 5 brevets, ce qui témoigne de la reconnaissance de ses pairs. Elle est membre de nombreux comités de lecture de grands périodiques, de comités scientifiques italiens et européens (Science and Technology Advisory Council of the President of the European Commission depuis 2013) et a reçu plusieurs prix, dont le Prix Agilent des technologies Europhysics. Aujourd'hui professeur à la Faculté de pharmacie de Florence (« Laboratorio di Magnetismo Molecolare » - LAMM), Roberta Sessoli a établi au cours de sa carrière de nombreuses et fructueuses collaborations avec les groupes français de chimie (radicalaire et dérivés), du magnétisme (IEF Orsay, Institut Néel Grenoble) et des grands instruments (High Fields, Grenoble ; Synchrotron, Paris ; Neutrons, Grenoble, Saclay). Ce prix lui est attribué pour ses contributions majeures dans le domaine du magnétisme moléculaire, tant sur le plan expérimental que théorique, ainsi que pour les liens étroits qu'elle a établis avec les chimistes français.

Prix franco-polonais



• Wojciech J. Stec

Wojciech J. Stec a obtenu son doctorat à l'Université Technique de Lodz (Pologne). Après un séjour post-doctoral aux États-Unis, il entre au « Centre of Molecular and Macromolecular Studies » de l'Académie des sciences de Pologne à Lodz et y fonde le département de Chimie bioorganique, dont il restera le directeur durant toute sa carrière.

Ses travaux de recherche sont focalisés sur la chimie du phosphore avec une contribution marquante concernant

le développement de méthodes de synthèse stéréospécifique d'organophosphorés chiraux, avec une attention particulière pour l'association de phosphore et de soufre ou de sélénium au sein de composés biologiquement actifs. Parmi ses contributions scientifiques les plus importantes, on note une nouvelle voie de synthèse stéréospécifique de diesters et amidoesters d'acides phosphorothioïques ou d'acides phosphoriques marqués, référencée dans les livres de chimie organique sous le nom de réaction de Stec. Ses travaux l'ont conduit à la création d'une entreprise, IFOTAM à Lodz, dédiée à la synthèse de molécules anticancéreuses. Il entretient par ailleurs de fructueuses collaborations avec des chercheurs français.

Le travail de W.J. Stec se mesure par une liste d'environ 400 publications, chapitres de livres, ainsi que de nombreux brevets. Il a supervisé une trentaine de thèses. Sa production scientifique se traduit par plus de 6 000 citations, avec un taux de 20,4 citations par article.

Lauréat du prix Marie Curie-Skłodowska de la Fondation pour la science polonaise en 2004, il est désigné en 2006 « inventeur européen de l'année » par l'Office des brevets européen (European Commission's Directorate – General Enterprise and Industry). Professeur de chimie organique et bioorganique à Lodz, W.J. Stec est membre de l'Académie des sciences de Pologne.

Ce prix récompense ses contributions majeures au développement de méthodes de synthèse stéréospécifique d'organophosphorés chiraux, ainsi que les liens étroits qu'il a créés avec les chimistes français.

Les lauréats des prix binationaux seront invités à communiquer leurs travaux en France lors d'une tournée de conférences (dates et lieux seront communiqués ultérieurement).

Prix des divisions 2013

Chimie physique

Prix jeune chercheur



• Fouzija Boulmedias

Depuis son recrutement à l'Institut Charles Sadron (CNRS, Strasbourg) en 2006, son activité de recherche s'est orientée vers la fonctionnalisation de surface par les polyélectrolytes (polymères chargés négativement ou positivement), aussi bien d'un point de

vue fondamentale qu'applicatif. Elle s'est intéressée d'une part à l'influence du stimulus électrique sur les films multicouches, l'application d'un potentiel électrique induisant en effet un phénomène de gonflement/dégonflement de ces films en présence d'une sonde électrochimique. Grâce à la chimie click électrocontrôlée, elle a pu induire l'autoconstruction de films à partir de polyélectrolytes fonctionnalisés par des groupements azide et alcynes. L'application d'un potentiel électrique donné permet de générer le catalyseur de réaction – cuivre(I) –, induisant ainsi la réticulation des polyélectrolytes à la surface de l'électrode. D'autre part, en étroite collaboration avec l'unité « Biomatériaux et bioingénierie » (Inserm UMR 1121, Strasbourg) et le laboratoire « Biomatériaux et inflammation en site osseux » (EA 4691, Reims), elle s'intéresse également à l'application des films de polyélectrolytes dans le domaine des biomatériaux. Elle a pu développer des revêtements biocompatibles et biodégradables à base de polysaccharides afin de favoriser ou au contraire limiter l'adhésion cellulaire. Par greffage d'un peptide antimicrobien sur l'un des polysaccharides ou par incorporation d'ions argent, le film permet de limiter les infections bactériennes au niveau des implants.



• Benjamin Rotenberg

Le travail de ce jeune chargé de recherche CNRS au laboratoire « Physicochimie des Électrolytes, Colloïdes et Sciences analytiques » à l'UPMC

porte sur la modélisation multi-échelle des systèmes chargés et ses applications à des matériaux d'intérêt industriel et environnemental dans le domaine de l'énergie. Il s'intéresse en particulier aux milieux poreux chargés comme les argiles pour leur rôle dans le stockage des déchets nucléaires en couche géologique profonde et le stockage géologique du CO₂, ainsi qu'aux carbones nanoporeux pour leur utilisation comme supercondensateurs. La difficulté à appréhender ces systèmes vient de la complexité des interactions mises en jeu, depuis l'échelle moléculaire jusqu'à celle du matériau : réactivité des sites de surface, solvation des ions dans le bulk et à l'interface, mouillabilité, hydrodynamique en milieu nanoconfiné, effets électrocinétiques... Il s'agit d'une part de comprendre les mécanismes qui reflètent la spécificité chimique au niveau moléculaire, d'autre part d'introduire de façon appropriée leur effet dans les modèles aux plus grandes échelles, où

se manifestent également la complexité structurale des matériaux et ses conséquences sur les propriétés macroscopiques. Il travaille ainsi tant sur les simulations aux échelles moléculaires et mésoscopiques que sur le lien entre les différents niveaux de description.

Prix de thèse



• Amélie Kochem

Amélie Kochem a effectué sa thèse intitulée « Synthèse et caractérisation de complexes de coordination contenant des ligands redox-actifs »

au Laboratoire de chimie inorganique redox de l'Université Joseph Fourier (Grenoble) sous la direction de Fabrice Thomas et Olivier Jarjays. Ces travaux s'intéressent aux radicaux organiques qui tiennent une place de choix dans de nombreux domaines. Il est aujourd'hui clairement établi que ceux-ci peuvent exister coordonnés à des centres métalliques dans les métalloenzymes. La

galactose oxydase par exemple contient une entité Cu(II)-radical phénoxy indispensable à sa réactivité pour l'oxydation aérobie d'alcools en aldéhydes. Ses travaux de thèse ont consisté en l'élaboration de complexes de métaux de transition (cuivre, nickel, cobalt) à partir de ligands non innocents dans une approche bio-inspirée. Les caractérisations des espèces sous divers degrés d'oxydation ont été réalisées par différentes techniques complémentaires d'analyse (électrochimie, RPE, UV-visible-proche IR, résonance Raman, diffraction des rayons X) combinées à des études de chimie théorique. Des complexes Ni(II)-salen symétriques et dissymétriques ont été synthétisés, et il a été montré que l'espèce oxydée radicalaire pouvait acquérir un caractère localisé (composé de classe II) ou délocalisé (composé de classe III selon Robin-Day) en fonction des substituants phénoliques. Dans des complexes Cu(II)-salophen, il a été mis en évidence une activité redox centrée sur le pont, conduisant à des espèces Cu(II)-radicaux π diaminobenzène. Dans le cas

des complexes de cobalt, les orbitales redox actives du métal et du ligand sont si proches en énergie que l'espèce oxydée est un hybride de résonance entre les formes Co(III)-phénolate et Co(II)-phénoxy. L'influence du remplacement des oxygènes du salen par des azotes sur la structure électronique des espèces oxydées a été évaluée. Enfin, des complexes ont été mis au point à partir d'un ligand bis(phénol)-dipyrrine et les espèces oxydées radicalaires ont été caractérisées structuralement. Celles-ci possèdent un caractère mixte porphyrinyle-phénoxy jamais mis en évidence au préalable.

Postdoctorante à l'Institut Max Planck de chimie pour la conversion d'énergie (Mülheim an der Ruhr, All.) sous la direction de F. Neese et M. van Gastel, ses travaux actuels portent sur l'élaboration et l'étude par spectroscopie et chimie théorique de catalyseurs moléculaires pour la production d'hydrogène dans le cadre du développement d'énergie renouvelable et non polluante.

Prix Felix Trombe 2013

Appel à candidatures

La division de Chimie industrielle (DCI) et les groupes qui lui sont associés – Chimie & écologie, Analyse en milieu industriel – font appel à candidatures pour ce prix de la SCF, d'un montant de 1 500 €, qui est destiné à récompenser une réalisation technologique sanctionnée par un développement industriel dans les domaines de la chimie ou de ses applications au cours des cinq dernières années (ou en cours de développement).

Seront pris en considération les travaux liés au développement durable et à la transition énergétique présentant une véritable rupture avec la technologie antérieure, comme l'a été l'œuvre de Felix Trombe, par exemple : la mise au point de nouveaux procédés ou l'amélioration de procédés existants ; le développement de nouvelles molécules, de nouvelles matières premières, de nouveaux matériaux, de nouvelles applications ou de produits finis ; la mise au point de méthodes de contrôle de produits ou de suivi de procédés...

Les candidats doivent être membres de la SCF ou s'engager à le devenir si leur candidature est retenue. Les candidatures peuvent être spontanées ou proposées. Pour les candidatures sur proposition, les candidats nominés devront, après avoir été informés, envoyer eux-mêmes leur dossier. Une attention particulière sera prêtée aux dossiers présentés par des candidats ayant commencé leur carrière industrielle au niveau bac + 2.

• Dossier de candidature (téléchargeable à partir du site de la SCF*) à retourner avant le 1^{er} novembre par courriel à Jacques Kervennal, président de la DCI (jacques.kervennal@gmail.com) ou par courrier postal à l'attention de Nadine Colliot (SCF, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris) en précisant « prix Felix Trombe ».

* www.societechimiquedefrance.fr/fr/breve/prix-felix-trombe-2013-appel-a-candidatures.html

Rappel des prochaines manifestations SCF

24-26 septembre 2013

JCO 2013

Palaiseau

Journées de chimie organique organisées en l'honneur du professeur Henri Kagan (voir p. 7).

• www.jco2013.com

14-18 octobre 2013

JFJPC14

Journées francophones des jeunes physico-chimistes

Fréjus

• www.jfjpc14.piim.up.univ-mrs.fr

29 novembre 2013

JGSO 2013

Journée Grand Sud-Ouest de chimie

Pau

• Contact : jean-marc.sotiro@univ-pau.fr

<http://iprem-ecp.univ-pau.fr/live/actualites/GJSO+2013>

17-18 octobre 2013

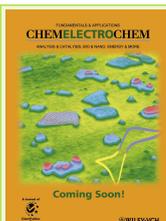
1^{ères} Journées méditerranéennes des jeunes chercheurs

Montpellier

Les clubs des jeunes des sections régionales Languedoc-Roussillon et PACA, l'École doctorale des sciences chimiques de Montpellier et l'association des doctorants en chimie Amdoc s'associent pour organiser ces premières journées qui se tiendront à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier : une bonne occasion pour les jeunes chercheurs en chimie de présenter et de discuter de leurs travaux innovants devant un public expérimenté.

Au programme : 26 communications orales de jeunes chercheurs, trois conférences plénières (Luc Avérous, Géraldine Masson et Michael Meier), deux conférences d'industriels, une table ronde réunissant des entreprises locales et une session posters autour d'une dégustation de vins et fromages de pays.

• Inscription gratuite en ligne : <http://clubdesjeunesr.wix.com/fmjic>



ChemElectroChem

Une nouvelle publication de ChemPubSoc Europe

Publié par Wiley-VCH, ce nouveau journal rejoint la famille des journaux européens dont la SCF, membre fondateur du consortium ChemPubSoc Europe, est propriétaire. Par ses articles originaux et des informations critiques venant d'auteurs du monde entier, *ChemElectroChem* couvre l'ensemble du domaine de l'électrochimie fondamentale et appliquée, englobant entre autres les applications pour l'énergie, l'électrochimie aux interfaces (y compris les surfaces), la photoélectrochimie et la bioélectrochimie.

Jean-Marie Tarascon (Université de Picardie-Jules Verne) est l'un des trois éditeurs de ce nouveau journal.

• www.chemelectrochem.org

La technique de fabrication des grands bronzes antiques

Un important dépôt de bronze a été découvert sur le site du sanctuaire gallo-romain du Vieil-Évreux (Eure) (fouillé depuis 1840). Le mobilier, aujourd'hui conservé au musée d'Évreux et à la Mission Archéologique Départementale de l'Eure (MADE), comprend entre autres une exceptionnelle statue de Jupiter (*figure 1*), une statue d'Apollon et une centaine de fragments d'une statue monumentale supposée équestre⁽¹⁾. Ces objets sont de remarquables témoignages des savoir-faire qu'avaient acquis les artisans fondeurs de l'Antiquité. Les récentes recherches que nous avons menées ont montré que la fabrication des grands bronzes antiques (du VI^e siècle avant J.-C. au V^e siècle après J.-C.) reposait sur la maîtrise de deux techniques métallurgiques complexes : le *procédé indirect de fonte en creux à la cire perdue*, qui permettait d'obtenir des parois métalliques particulièrement fines et régulières, au prix d'une coulée en pièces détachées (tête, jambe, bras, torse...), et le *soudage par fusion au bronze liquide*, qui assemblait les pièces préalablement coulées.

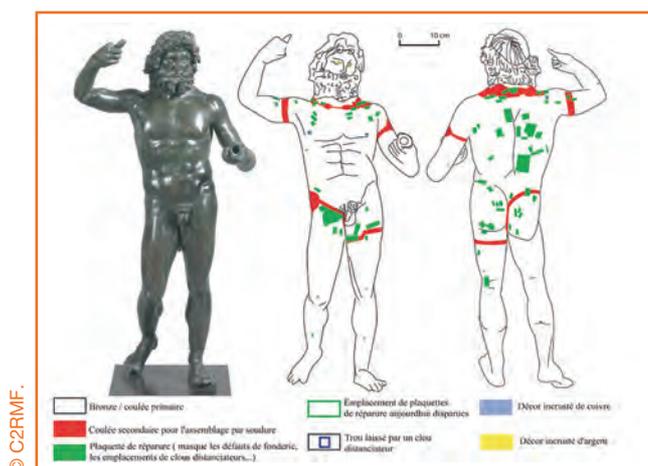


Figure 1 - Synthèse des relevés technologiques effectués sur la statue de Jupiter (h : 92 cm, 1^{er} siècle après J.-C., musée d'Évreux).

Étudier un grand bronze antique

L'étude d'un objet du patrimoine constitue dès le départ un travail interdisciplinaire entre archéologues, historiens de l'art, radiologues, chimistes... Réaliser l'étude technologique d'une statue, c'est identifier les étapes ayant présidé à sa réalisation, et donc comprendre les techniques de fabrication employées. Nous mettons en évidence des critères qui peuvent être utilisés comme de véritables marqueurs technologiques, donc en mesure d'aider à l'authentification, voire à la datation de la statue. Nous observons ainsi la façon de travailler la cire, le découpage de la statue (plan de coulée), les techniques d'assemblage, les types de clous distanciateurs et l'emploi éventuel d'armature pour le maintien du noyau pendant la coulée, les réparures (corrections des défauts de coulée et d'assemblage), les techniques de décor (incrustations, patines, dorures...), sans oublier de déterminer la nature des alliages employés. Pour

accéder à toutes ces informations, il faut mobiliser de nombreuses méthodes analytiques en caractérisation multi-échelle allant de la simple observation visuelle à l'analyse par spectrométrie d'émission atomique⁽²⁾, en passant par l'endoscopie industrielle, la radiographie et la tomographie X, les microscopies optiques et électroniques.

Une technique de fonderie : le procédé indirect de fonte en creux à la cire perdue

Jupiter, Apollon et la statue équestre ont été réalisés en creux et leurs parois sont fines et très régulières (2 à 3 mm). Les avantages d'une fonte creuse sont multiples : économie de matière première, allègement considérable de la statue (la densité du bronze à 10 % massique en étain est d'environ 8,7), solidification rapide et uniforme, donc moins de défauts de fonderie. Le procédé indirect employé par les fondeurs antiques était très complexe, mettant en œuvre deux phases successives de moulage. Il autorisait par ailleurs la réalisation de plusieurs exemplaires identiques d'une statue (tirage multiple d'épreuves en cire). Le principe d'une fabrication à la cire perdue est illustré par l'exemple du bras droit du Jupiter d'Évreux (*figure 2*) : le bras est moulé à l'aide d'une terre argileuse sur un modèle préexistant de la statue, qui peut être en argile cuite ou encore en marbre, depuis l'aisselle jusqu'en haut de la paume (A-B). Le moule obtenu est découpé en au moins deux parties afin d'éviter les contre-dépouilles, on parle ainsi de moule à bon creux (C). Une fine couche de cire (3 mm en moyenne) est appliquée à l'intérieur de chacune des portions du moule obtenu (D). Parallèlement, les doigts sont directement sculptés en cire (ces compléments sont réalisés par le procédé direct en fonte pleine).

On procède alors au montage du bras en cire (E). Un noyau de terre est ensuite coulé dans la cavité interne du bras en cire et des clous distanciateurs sont mis en place afin de maintenir le noyau lors des étapes suivantes (F). Le système d'alimentation est lui aussi ajouté en cire (G). Le bras est alors recouvert d'argile pour constituer le moule de coulée (H). Puis cet ensemble est étuvé et retourné afin d'évacuer la cire, avant d'être cuit pour éliminer toute trace d'humidité et renforcer sa structure (I). Le bronze est versé sous forme liquide dans le

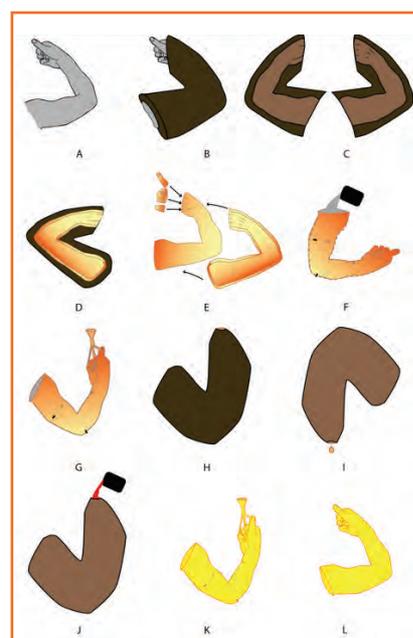


Figure 2 - Proposition de reconstitution de la fabrication du bras droit de la statue de Jupiter du Vieil-Évreux par le procédé indirect de fonte en creux à la cire perdue.

moule ; il remplit l'espace initialement occupé par la cire et prend ainsi la forme exacte du bras (J). Après solidification, le bras en bronze est dégagé du moule (K) ; le noyau, les clous distanciateurs et le système d'alimentation sont retirés (L). Reste ensuite à réaliser toutes les autres pièces de la statue *via* le même procédé avant de les assembler par soudage.

La statue de Jupiter a ainsi été élaborée en six pièces fondues séparément par le procédé indirect de fonte à la cire perdue (tête, bras, jambes et tronc). À la complexité intrinsèque du procédé indirect s'ajoutait parfois une subtilité supplémentaire, puisque des compléments sculptés directement en cire pouvaient venir compléter ou habiller les pièces de cire obtenues par moulage. Ce serait ici le cas des doigts et probablement de certaines mèches de la chevelure et de la barbe. De cette façon, le nombre de contre-dépouilles restait limité tout en conservant des volumes individualisés et nombre de détails en fort relief. À noter enfin que le sexe a été coulé en fonte pleine après l'assemblage des jambes sur le tronc, selon une technique qui se réclame à la fois du procédé direct et du soudage.

Une technique d'assemblage : le soudage par fusion au bronze liquide

Deux paramètres définissent une technique de soudage : les propriétés du métal d'apport qui déterminent le domaine de température de travail, et la nature de la source de chaleur employée. Le soudage était opéré en versant du bronze liquide (coulée secondaire) dans un espace aménagé entre les deux pièces à assembler afin de provoquer la fusion partielle des bords à joindre. Le métal de base fondu se mêle alors au métal d'apport et la solidification de l'ensemble forme un joint continu de matière (*figure 3*). La particularité de ce procédé

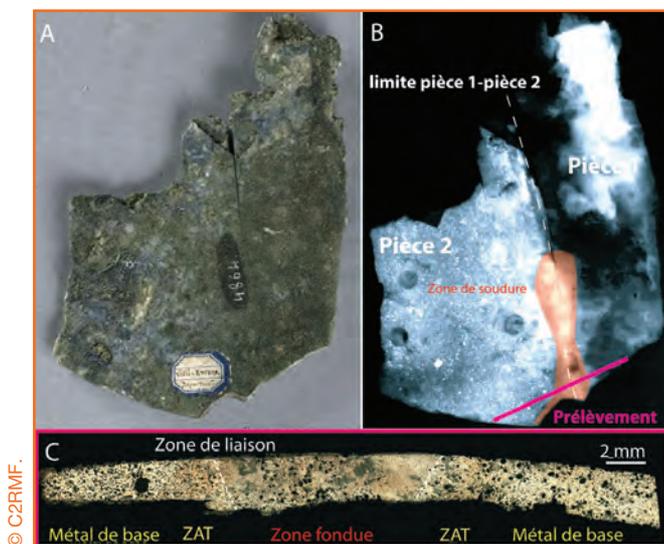


Figure 3 - Fragment de statue équestre du Vieil-Évreux constituée de deux pièces soudées.

A) photographie ; B) localisation du prélèvement sur la radiographie ; C) coupe métallographique transversale de la soudure où l'on retrouve les zones caractéristiques d'une soudure par fusion, à savoir métal de base, zone affectée thermiquement (ZAT) et zone fondue.

réside dans le fait que le bronze versé joue un double rôle : il est à la fois le métal d'apport et la source principale de chaleur. L'alliage d'apport doit posséder un point de fusion équivalent à celui des pièces qu'il assemble, donc le cas le plus fréquent est un alliage d'apport de même composition que les pièces à assembler. Par exemple, dans le cas du Jupiter d'Évreux, le métal de soudure employé pour l'assemblage du bras sur le torse est un alliage cuivreux comportant 4,4 % massique (%m) d'étain et 18 %m de plomb ($T_{\text{liquidus}}^{(3)} \sim 975 \text{ }^\circ\text{C}$), soit une composition proche de celle du bras (5 %m d'étain et 20 %m de plomb, $T_{\text{liquidus}} \sim 960 \text{ }^\circ\text{C}$). En plus de la grande qualité de l'assemblage obtenu, le travail avec des alliages de même composition permettait d'éviter les variations de couleur d'une pièce à l'autre, donnant ainsi l'illusion d'une statue coulée en un seul jet. Il est d'ailleurs souvent difficile d'observer les soudures à l'œil nu : elles sont parfois révélées par la corrosion, mais la plupart du temps, elles ne sont localisables que par examens radiographiques (*figure 3B*).

Finitions

Une fois les différentes pièces coulées et assemblées, un long travail de finition est nécessaire, aussi bien pour dissimuler les défauts de fonderie et d'assemblage que pour les éventuels décors. Les réparations des défauts mineurs (fissures, porosités, trou laissé par un clou distanciateur) se présentent sous la forme de plaquettes de bronze rectangulaires ou polygonales plus ou moins grandes (*figure 1*). Cette pratique est une constante sur les grands bronzes antiques ; elle consiste à aménager un espace autour du défaut en creusant à mi-épaisseur dans la paroi de la pièce et d'y couler du métal (coulée secondaire de réparation). Pour les finitions, la statue de Jupiter se distingue notamment par de magnifiques incrustations d'argent pour figurer les yeux et des incrustations de cuivre pour les lèvres (*figure 4*).

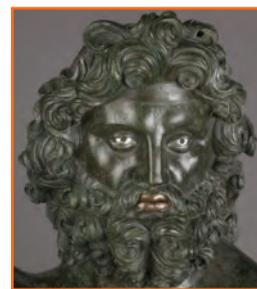


Figure 4 - Incrustations d'argent pour les yeux et de cuivre pour les lèvres de Jupiter.

Pour en savoir plus

- Azéma A., Mille B., Pilon F., Birolleau J.-C., Guyard L., Étude archéométallurgique du dépôt de grands bronzes du sanctuaire gallo-romain du Vieil-Évreux (Eure), *ArchéoSciences*, 2012, 36, p. 153.
- Mille B., Robcis D., Le cas des grands bronzes antiques. Étudier pour restaurer ou restaurer pour étudier ?, dans *La restauration des peintures et des sculptures : connaissances et reconnaissance de l'œuvre*, Armand-Colin, 2012, p. 101-116.

Notes

- (1) Ces œuvres feront l'objet d'une exposition temporaire au musée d'Évreux, intitulée « Grands Dieux ! Chefs-d'œuvre de la statuaire antique », du 14 décembre 2013 au 23 mars 2014.
- (2) L'ICP-AES (« inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry ») permet de mesurer les concentrations en éléments majeurs (en général cuivre, étain et plomb) et en traces des alliages.
- (3) La température de fusion n'existe pas pour un alliage : il passe de l'état solide à l'état liquide sur un domaine de température plus ou moins étendu. Le solidus donne la température à partir de laquelle l'alliage commence à fondre ; à partir de la température de liquidus, il est totalement fondu.

Cette fiche a été réalisée par **Aurélia Azéma**, post-doctorante Labex PATRIMA (aurelia.azema@culture.gouv.fr), et **Benoît Mille**, ingénieur d'étude du Ministère de la Culture (benoit.mille@culture.gouv.fr), Centre de Recherche et de Restauration des Musées de France, Palais du Louvre, Porte des Lions, 14 quai François Mitterrand, F-75001 Paris.

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon et Michel Quarton (contact : bleneau@lactualitechimique.org).

le dossier

La chimie en région :
focus sur la section régionale SCF-PACA



**l'actualité
chimique**

La chimie en région : focus sur la section régionale SCF-PACA

Introduction

Philippe Knauth

La section régionale et les laboratoires académiques de chimie en région PACA

La section régionale Provence-Alpes-Côte d'Azur de la Société Chimique de France compte environ 200 membres, dont la majeure partie se concentre dans les centres universitaires d'Aix-Marseille, de Nice, de Toulon et d'Avignon, ainsi que dans quelques grandes entreprises internationales de la chimie, notamment Sanofi sur le site de Sisteron. Un tissu de PME et quelques « jeunes pousses » complètent le tableau régional.

On peut noter aussi l'existence de **structures de transfert** performantes avec l'industrie, notamment la nouvelle Société d'Accélération du Transfert de Technologies (SATT Sud-Est), ainsi que la présence de onze pôles de compétitivité, notamment CAPENERGIES et le Pôle Mer qui concernent la chimie.

Le nombre de chercheurs et d'enseignants-chercheurs permanents dans les laboratoires académiques est d'environ 350, auxquels viennent s'ajouter de nombreux chercheurs non permanents.

Les principaux **laboratoires académiques** sont à l'Université d'Aix-Marseille : l'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (ISM2, UMR 7313), l'Institut de Chimie Radicale (ICR, UMR 7273), le laboratoire Matériaux Divisés, Interfaces, Réactivité, Electrochimie (Madirel, UMR 7246) et le Laboratoire Chimie de l'Environnement (LCE, FRE 3416). Plusieurs membres de la section régionale appartiennent à des unités à rattachement principal à l'Institut de Physique du CNRS, notamment le laboratoire Physique des Interactions Ioniques et Moléculaires (PIIM, UMR 7345) et le Centre Interdisciplinaire en Nanosciences d'Aix-Marseille (CINaM, UMR 7325).

À l'Université de Nice-Sophia Antipolis, la majorité des chimistes sont regroupés au sein de l'Institut de Chimie de Nice (ICN, UMR 7272). À Toulon, ils sont présents principalement au sein du laboratoire Matériaux Polymères, Interfaces et Environnement Marin (MAPIEM, EA 4323) et du laboratoire Processus de Transferts et d'Échanges dans l'Environnement (PROTEE, EA 3819). Enfin, les chimistes avignonnais se trouvent notamment au sein du laboratoire Sécurité et Qualité des Produits d'Origine Végétale (UMR INRA A408) et de l'Institut Max Mousseron (UMR 5247).

Les actions de la section régionale SCF-PACA

Réunions annuelles

L'événement scientifique le plus visible organisé par notre section régionale est la traditionnelle « **Journée de la**



Participants aux Journées franco-italiennes de chimie 2012 sur le campus Saint-Charles à Marseille.

chimie » qui a lieu chaque année impaire. Cette manifestation draine environ 150 personnes de toute la région. Après Toulon en 2011, la dernière édition a été organisée par l'Université de Nice-Sophia Antipolis le 11 avril dernier.

Depuis 2002, la section organise également les « **Journées franco-italiennes de chimie** », en partenariat avec les sections Ligurie et Piémont/Val d'Aoste de la Società Chimica Italiana (SCI). Ces journées ont lieu les années paires, alternativement en France et en Italie. En 2012, la sixième édition a réuni près de 200 personnes à Marseille pendant deux jours autour de 30 communications orales et invitées et d'environ 120 affiches portant sur tous les domaines de la chimie en région. La prochaine édition se déroulera à Turin les 5 et 6 mai 2014. Le « club de jeunes » de la section participe activement à ces journées, notamment en organisant une soirée pour les jeunes membres.

Le club des jeunes organise aussi les « 1^{ères} Journées méditerranéennes des jeunes chercheurs », qui se tiendront les 17 et 18 octobre 2013 à Montpellier.

Autres actions

Ces dernières années, la section a multiplié les opérations afin de fidéliser ses membres et d'attirer de nouveaux adhérents. On peut citer notamment la création de deux prix :

- Le « **Grand Prix** » est attribué à un membre senior de la section pour la qualité exceptionnelle de ses travaux ainsi que sa fidélité à la SCF. Ses premiers récipiendaires ont été Jean-François Gal, professeur à l'Université de Nice-Sophia Antipolis (2011), Maurice Santelli, professeur à l'Université d'Aix-Marseille (2012), et Jean Rouquerol, directeur de recherche au CNRS (2013).

• Le « **Prix du doctorant** » récompense le premier travail de qualité d'un jeune chimiste, avec le soutien de la société CDP-Innovation. Il a été attribué à Maria del Mar Sanchez-Duque en 2011, à Julien Maury et à Manjunatha Reddy (Prix CDP Innovation) en 2012 et à Yang Wang (Prix SCF-PACA-CDP Innovation) en 2013.

Les membres de la section peuvent également demander une subvention pour l'organisation de colloques scientifiques en région. Ils peuvent bénéficier d'une aide financière pour participer à une conférence internationale, à condition d'y présenter une communication orale.

Enfin, une lettre d'information semestrielle (printemps et automne) destinée à tous les membres de la section a vu le jour cette année.

Les cinq articles scientifiques qui suivent présentent quelques-unes des thématiques développées en région PACA par des chimistes issus essentiellement du secteur académique et appartenant à la section régionale de la SCF.

Ces thèmes ne sont pas exhaustifs, mais constituent des axes forts, mobilisant un nombre conséquent de chimistes dans la région. Nous avons veillé à mettre en avant principalement les travaux des membres de notre section régionale. Dans leur ensemble, ces articles donnent, à notre avis, un bon aperçu des forces vives de la chimie dans notre région.

NDRL : les références citées dans les articles de ce dossier ont été regroupées dans une annexe téléchargeable librement sur le site www.lactualitechimique.org à partir de la page liée au dossier.



Philippe Knauth

est professeur et président de la section régionale SCF-PACA*.

* Aix-Marseille Université - CNRS, Laboratoire Madirel, Campus Saint-Jérôme, F-13397 Marseille Cedex 20. Courriel : philippe.knauth@univ-amu.fr

Spectroscopies et chimie théorique

Isabelle Couturier-Tamburelli

Résumé	Cet article relate les travaux de recherche récents développés au sein des laboratoires de la région PACA dans les domaines de la spectroscopie et de la chimie théorique, dans des secteurs aussi variés que la biologie, l'astrochimie, la chimie d'espèces instables, la fusion nucléaire.
Mots-clés	Spectroscopies, chimie théorique, application biologique, chimie structurale, intermédiaires réactionnels, produits naturels, exobiologie, arômes et parfums, réactivité fusion nucléaire, région PACA.
Abstract	Spectroscopy and theoretical chemistry This article presents the research developed in the "Provence-Alpes-Côte d'Azur" region (France) laboratories in different areas of spectroscopy and theoretical chemistry, including biology, astrochemistry, instable species, nuclear fusion.
Keywords	Spectroscopy, theoretical chemistry, biological application, structural chemistry, intermediate species, natural products, exobiology, flavors and fragrances, nuclear fusion reactivity.

Cet article résume les travaux réalisés dans les différents domaines de la spectroscopie et de la chimie théorique en région PACA. La spectrométrie est une technique largement développée qui trouve ses applications dans de nombreux domaines tels que la chimie, l'astronomie, la biophysique, la physique atomique et nucléaire... Elle utilise la totalité du spectre électromagnétique, s'étalant des ondes radios aux rayons gamma.

En plus de la réalisation d'expériences de spectrométries dites « classiques » (exploitation des résultats issus de l'interprétation des spectres), la région PACA a su développer une

recherche mettant en place les applications de cette technique telles que l'IRM, l'imagerie IR et Raman. À ce titre, de nombreux laboratoires de recherche de la région sont équipés de spectromètres (IR, Raman, absorption RX, absorption UV-visible, microscopie en champ proche, RMN, RPE...), bien qu'ayant des thèmes de recherche variés.

L'imagerie constitue une partie de la spectroscopie basée sur la photographie numérique. Elle permet de cartographier le spectre global. Cependant, afin de mener à bien tous types de recherche, il est souvent primordial de pouvoir coupler les résultats spectroscopiques à ceux issus de la chimie théorique.

L'ensemble des laboratoires de chimie de l'Université d'Aix-Marseille sont adossés au master « Chimie, informatique et spectroscopies appliquées » (CISA), qui se focalise sur la connaissance de la structure de la matière. Les méthodes de détection les plus avancées y sont enseignées.

Pour améliorer la cohésion entre les différentes unités de recherche de la région, la Fédération des sciences chimiques de Marseille a créé un plateau technologique regroupant entre autres le Centre régional de compétences en modélisation moléculaire (CRCMM) ainsi qu'un spectropôle. Créé en 2000, ce dernier rassemble des ressources en résonance magnétique nucléaire (RMN liquide et solide), spectrométrie de masse (ESI et MALDI-TOF), chromatographie (CLHP, CPG, couplage CLHP-RMN et CLHP-masse), diffraction des rayons X, microanalyse, dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD) et infrarouge. Le service de modélisation moléculaire a pour vocation d'accompagner dans leurs projets les chercheurs académiques et du privé, leur permettant l'accès à diverses machines (Altix 330 et cluster HP).

Trois autres services communs ou réseaux à la fois locaux et nationaux ont été créés :

- le MesoCentre (financé par un Equipex), permettant le développement de calculs intensifs dans tous les domaines de la chimie, physique et biologie ;
- la plateforme technologique de chimie (Université de Nice), regroupant les services de RMN, de spectrométrie de masse (ESI et CGP-SM), de spectroscopie nucléaire (détecteurs γ , compteur β et chambre α), d'analyse des éléments traces (ICP-MS) et de bioanalyses (PCR quantitatives) ;
- le pôle de résonance paramagnétique électronique (RPE), appartenant au réseau de très grands équipements (TGE RENARD), qui permet de faire de la RPE en ondes continues en bandes S, L, X, Q, et impulsionnelle en bande X, ainsi que d'autres techniques associées (ENDOR, HYSORE, DEER...).

Les spectrométries

Les applications biologiques

Tous les organismes vivants – bactéries, plantes et animaux – disposent des mêmes familles de macromolécules biologiques responsables selon leurs structures des interactions moléculaires et des réactions à l'origine de la vie.

Utilisée dans pratiquement tous les domaines scientifiques (physique, astrophysique, chimie en phase gazeuse, chimie organique, dosages, biologie, médecine...), la spectrométrie de masse permet de détecter, d'identifier et de caractériser la structure chimique des molécules. Le secteur de la santé représente une part importante dans le développement des techniques d'analyse. La détection de pathologies par des biomarqueurs a ainsi été rendue possible grâce aux progrès de la spectrométrie de masse.

Les réactions de **transfert de protons** jouent un rôle considérable dans les systèmes biologiques, notamment afin de comprendre l'impact de ces substances naturelles, des drogues (naturelles ou synthétiques), des substances toxiques ou encore des biopolymères. Les modifications structurales modifient ainsi le transport des molécules dans les organismes vivants [1]. L'activité de systèmes biologiques est donc fortement corrélée à une activité radicalaire contrôlée, comme par exemple le stress oxydatif [2]. Celle-ci est étudiée à l'aide de la technique du **spin trapping** (piégeage d'espèce paramagnétique à l'aide d'un piège diamagnétique conduisant à un adduit de spin persistant [3]. Ainsi



Figure 1 - Marquage de spin sélectif du résidu tyrosine [5].

grâce au couplage avec d'autres techniques, des avancées considérables ont pu être obtenues ces dernières années en région PACA.

La technique du marquage de spin dirigé (SDSL) associée à la RPE est particulièrement intéressante pour étudier les transitions structurales dans les protéines, flexibles ou désordonnées [4] (figure 1). L'utilisation conventionnelle de cette technique est basée sur l'insertion d'un marqueur paramagnétique sur un résidu cystéine ou tyrosine [5], le plus souvent introduit par mutagenèse dirigée. Ils ont souvent un rôle fonctionnel et sont impliqués dans des éléments structuraux tels que les ponts disulfures, ou dans la liaison de cofacteurs métalliques.

Actuellement, un grand nombre de chercheurs académiques et industriels concentrent leurs efforts sur l'amélioration des techniques de microscopie et sur la création de nouvelles sondes biologiques présentant des domaines d'excitation et d'émission dans l'infrarouge proche. Ces améliorations permettent par exemple une visualisation en profondeur des tissus vasculaires du cerveau [6].

La spectroscopie appliquée à la chimie structurale

Depuis longtemps, la spectrométrie de masse et la RMN sont connues pour leur complémentarité et sont incontournables pour élucider la structure de molécules organiques. En plus de la masse moléculaire [7], elles permettent d'avoir accès à l'enchaînement d'**édifices moléculaires** en précisant leur conformation, ainsi qu'à la détermination de la taille des blocs dans les copolymères [8].

Le spectropôle possédant un appareil de mesure de dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD), cette technique est largement utilisée par les chercheurs de la région PACA. Elle permet de déterminer la configuration absolue de molécules chirales, ou encore l'étude des structures secondaires des protéines ou des enzymes [9].

La spectroscopie appliquée à la caractérisation d'espèces intermédiaires

De nombreuses réactions en chimie organique mettent en jeu des intermédiaires radicalaires difficilement détectables ou permettent de préparer de nouveaux édifices supramoléculaires impliquant des espèces radicalaires. La RPE est ainsi connue pour permettre l'identification de ces radicaux [10]. Grâce au couplage RPE/MS, et plus particulièrement MS/MS, qui procure des informations sur la nature et la **position des radicaux** sur leur piège [11], une connaissance plus intime des mécanismes réactionnels par caractérisation des espèces intermédiaires est devenue possible [12].

L'étude de produits naturels

Initialement réservée à l'analyse chimique, la spectrométrie d'absorption trouve actuellement des applications dans de nombreux domaines. La caractérisation de la matière organique durant un processus de vieillissement représente un domaine particulièrement intéressant pour le secteur industriel. Appréhender les processus gérant leur évolution permet de mieux comprendre les différents rôles environnementaux au sein d'écosystèmes naturels et artificiels (exploration pétrolière [13], amélioration des procédés de dépollution des milieux aquatiques, études de l'évolution des huiles élémentaires [14]). Le traitement des données spectrales (IRTF et fluorescence) [15] à l'aide d'**outils chimiométriques** a ainsi pu permettre d'établir des corrélations structure/réactivité de différents types de matières organiques.

Le couplage de la spectrométrie IRTF et de la spectrométrie de fluorescence permet aussi bien l'analyse de produits alimentaires (comme par exemple les huiles d'olives, *figure 2*) que la détection de molécules présentes dans le milieu interstellaire.

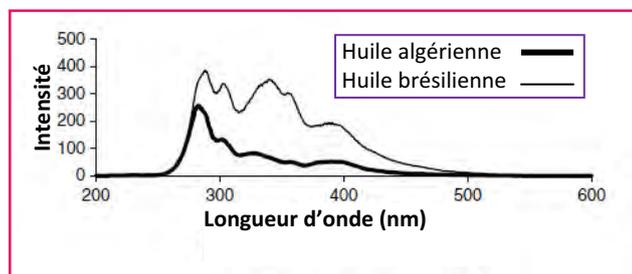


Figure 2 - Spectres de fluorescence de différentes huiles [15].

Les applications exobiologiques

Une autre activité concerne l'étude de l'**évolution chimique de la matière organique** contenue dans le milieu interstellaire ou dans différents objets astrophysiques (comètes, météorites, systèmes planétaires, *figure 3*). Cela

consiste à simuler l'évolution d'analogues de glaces interstellaires ou d'aérosols soumis à des processus énergétiques tels que des effets thermiques [16] ou des irradiations par des photons UV [17]. Ces processus se produisent notamment dans les nuages moléculaires « denses », lors de la formation d'une protoétoile et d'un disque protostellaire à partir duquel un système planétaire est formé (planètes, comètes, astéroïdes) ou dans les atmosphères gazeuses de satellites de planètes telles que Titan.

Ainsi sur une échelle de temps de plusieurs millions d'années, la matière primitive contenue dans les glaces interstellaires (H_2O , CH_3OH , NH_3 ...) ou dans l'environnement gazeux des satellites (CH_4 , N_2 ...) peut donner naissance à de nouvelles molécules organiques dites « complexes » dont certaines, par leurs caractères réfractaires, vont pouvoir exister dans des résidus organiques solides analogues à un « échantillon » de type cométaire [18] ou à des Tholins qui sont des substances organiques riches en azote contenant des milliers de molécules. Sous l'effet d'une altération aqueuse, ces résidus et les molécules organiques complexes qu'ils contiennent peuvent donner naissance à une **chimie prébiotique** [19] capable de générer des molécules comme des peptides, des bases azotées, des acides gras ou des sucres qui ont pu être délivrées sur la Terre primitive par l'intermédiaire de météorites ou de comètes. Ces recherches ont un intérêt particulier pour l'interprétation des missions spatiales telles que Cassini Huygens ou Rosetta qui ont pour objectif de déterminer la composition de l'atmosphère de Titan ou d'une comète. La confrontation des résultats des expériences menées en laboratoire avec ceux des missions embarquées permet une meilleure compréhension de la physico-chimie du milieu interstellaire et devrait amener à des avancées majeures dans le domaine de l'astrobiologie et de l'exobiologie. Les recherches qui sont ainsi réalisées en astrochimie complètent parfaitement celles en astrophysique réalisées au Laboratoire d'Astrophysique de Marseille. La région PACA dispose ainsi d'un éventail complet des études que l'on peut réaliser en lien direct avec le domaine spatial et qui s'étend de l'astrophysique à l'exobiologie.

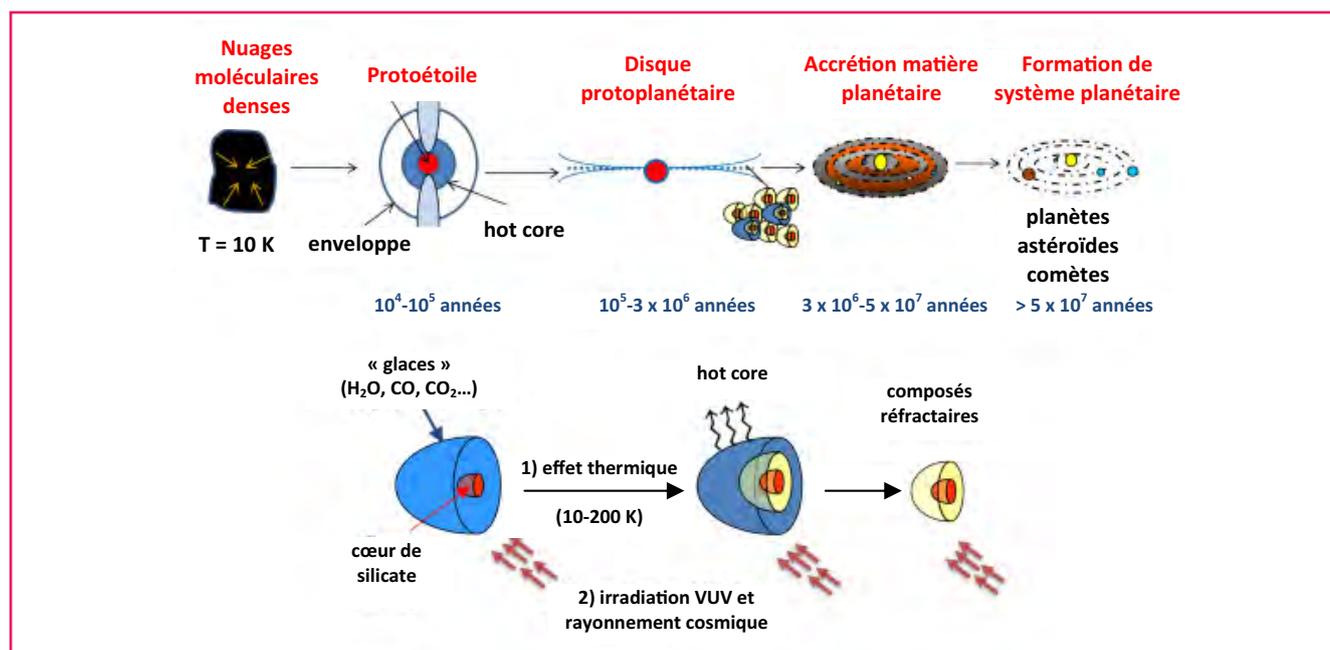


Figure 3 - Évolution des grains interstellaires.

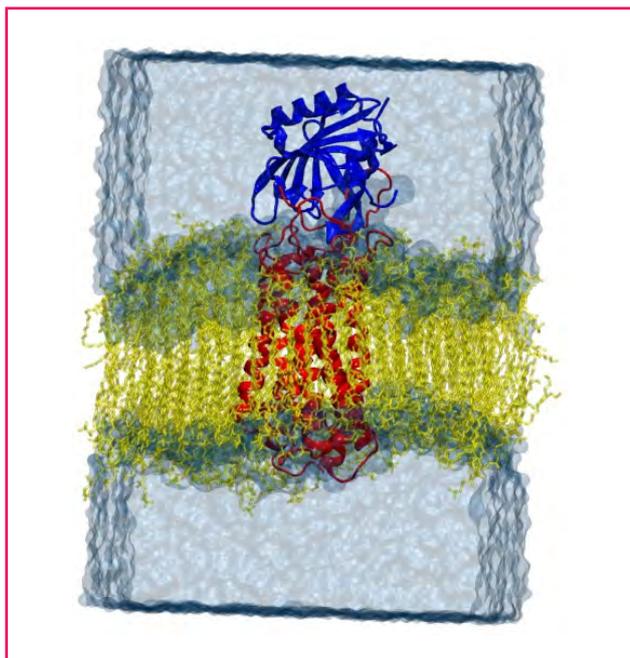


Figure 4 - Protéine de transport des odorants (en bleu) en interaction avec un récepteur olfactif (en rouge) enchâssée dans une membrane lipidique (en jaune) et entourée d'une boîte d'eau.

La chimie théorique

La chimie théorique se situe idéalement aux interfaces entre chimie, physique, biologie et fait appel à diverses compétences (mathématiques, informatique...). Par essence, les développements sur la base de nouvelles approches théoriques ainsi que leurs champs d'applications sont associés à une transversalité thématique permettant d'aborder des objets chimiques très différents : molécules isolées au sein d'un nuage interstellaire, solide dont les défauts sont essentiels à son rôle catalytique, protéine en interaction avec l'ADN ou encore fusion nucléaire dans le cadre du développement d'ITER. Se nourrissant des derniers développements méthodologiques, mais aussi des récentes avancées expérimentales, la chimie théorique, et la modélisation moléculaire qui en découle, sont aujourd'hui incontournables dans toute activité de recherche.

Applications des méthodes quantiques à la chimie des arômes et parfums

De nombreux travaux sont centrés autour de deux grands thèmes. Le premier concerne l'étude des interactions ligand-récepteurs : description des mécanismes des sens chimiques – olfaction/gustation (*figure 4*), en lien avec le bassin grassois et le pôle de compétitivité « Parfum Arôme Senteur Saveur » (PASS). Le second concerne l'étude des propriétés et de la réactivité de systèmes simples ou complexes : caractérisation de mécanismes enzymatiques et étude des propriétés de molécules chirales en relation avec les origines de la vie.

L'ensemble de ces thèmes de recherche [20] fait appel aux méthodes de la chimie théorique : calcul d'énergie libre par **dynamique moléculaire**, **méthodes hybrides QM/MM**, développement de champs de force gros grains... La recherche s'appuie sur une infrastructure locale de calcul intensif, mais également régionale et nationale.

Applications des méthodes quantiques à l'étude de la réactivité

De nos jours, l'utilisation de méthodes de modélisation est devenue incontournable dans tout processus de caractérisation. Les techniques de modélisation actuelles permettent d'aborder tous les domaines de la chimie (molécules isolées, protéines, matériaux, pharmacologie...). Ainsi il est actuellement possible de modéliser des espèces à faible durée de vie (issues de la photochimie ou de la chimie radicalaire), en prenant en compte les effets stériques et électroniques dus à l'environnement. Un défi majeur dans le domaine du piégeage de spin est l'élaboration de protocoles théoriques capables de **prédire les spectres** de RPE de molécules flexibles dans des environnements chimiques hétérogènes. Récemment, un protocole basé sur la combinaison de dynamique moléculaire classique (MD) avec des calculs QM/MM [21] a été mis en place.

Applications des méthodes quantiques à la fusion nucléaire

Avec l'arrivée d'ITER dans la région PACA, les activités en chimie théorique sont très fortement connectées à la fusion nucléaire et au développement de ce projet, notamment par l'intermédiaire de l'Institut de Recherche sur la Fusion Magnétique (CEA Cadarache). Ces travaux de recherche se situent dans la problématique des **interactions plasma-parois**, de la rétention d'hydrogène et de ses isotopes dans les matériaux de l'enceinte du tokamak (tungstène, béryllium et carbone) [22], et de la formation de matériaux mixtes. L'utilisation des méthodes DFT pour l'état solide permet de calculer des propriétés spectroscopiques (images STM, spectres EELS et de phonons), des propriétés physiques (coefficients de diffusion, données énergétiques à intégrer dans des codes multi-échelles (équations cinétiques, méthode Monte-Carlo cinétique) et des mécanismes de réactivité chimique, de reconstruction de surface, de transformation de phases...

Références

Les références citées dans les articles de ce dossier ont été regroupées dans une annexe téléchargeable librement sur le site www.lactualitechimique.org à partir de la page liée au dossier.



Isabelle Couturier-Tamburelli

est maître de conférences à l'Université d'Aix Marseille, Laboratoire de Physique des Interactions Ioniques et Moléculaires (PIIM, UMR 7345 CNRS)*.

* Laboratoire PIIM, Centre de Saint-Jérôme, Avenue Escadrille Normandie-Niémen, F-13397 Marseille Cedex 20.
Courriel : isabelle.couturier@univ-amu.fr

Matériaux pour l'électronique et l'énergie

Lionel Santinacci et Philippe Knauth

Résumé	Cet article décrit succinctement les travaux de recherche effectués en région PACA dans le domaine de la chimie des matériaux pour l'électronique – électronique organique, dispositifs électroluminescents, nanocondensateurs – et pour l'énergie – batteries et microbatteries à ions lithium, solaire photovoltaïque, piles à combustible, filière hydrogène.
Mots-clés	Semi-conducteurs organiques, dispositifs électroluminescents, nanocondensateurs, batteries à ions lithium, photovoltaïque, piles à combustible, hydrogène.
Abstract	Materials for electronics and energy This article presents shortly the research in chemistry in the "Provence-Alpes-Côte d'Azur" region regarding materials for electronics – developments of organic electronics, electroluminescent devices, nanocondensators – and for energy – Li-ion batteries, microbatteries, photovoltaics, fuel cells, hydrogen.
Keywords	Organic semiconductors, electroluminescent devices, nanocondensators, lithium ion batteries, photovoltaics, fuel cells, hydrogen.

Cet article résume les travaux de recherche en chimie des matériaux pour l'électronique et l'énergie en région PACA. Il existe dans cette région un tissu industriel reconnu dans le domaine de la **microélectronique**, situé sur les sites de Sophia-Antipolis (Alpes-Maritimes) et de Rousset (Bouches du Rhône). Les activités de recherche bénéficient des trois plates-formes (conception, caractérisation et Micro-PackS) de recherches coopératives pour le développement de la microélectronique et de ses applications du Centre Intégré de Microélectronique Provence-Alpes-Côte d'Azur [1] mises en place par les acteurs institutionnels et économiques régionaux comme le pôle de compétitivité SCS (« solutions communicantes sécurisées »).

Le **stockage et la conversion de l'énergie**, notamment sous forme d'électricité ou d'hydrogène, est une composante incontournable d'un développement énergétique durable. Les travaux sur les matériaux pour l'énergie s'insèrent dans un ensemble d'activités et de structures de recherche régionales, notamment le pôle de compétitivité CAPENERGIES [2]. Plusieurs entreprises de taille internationale sont actives dans la région PACA, dont NEXCIS [3] dans le domaine du photovoltaïque à couche mince et Helion [4], filiale d'Areva, pour les piles à combustible et la filière hydrogène.

En **enseignement**, on peut signaler à l'Université d'Aix-Marseille l'existence d'un master international « Matériaux pour le stockage et la conversion de l'énergie », soutenu par l'Union européenne dans le cadre du programme Erasmus Mundus [5].

Matériaux pour l'électronique

Cette activité était initialement fortement couplée à la recherche menée en physique et en électronique dans les laboratoires académiques régionaux tels que le CRHEA, dont la « spin off » Lumilog commercialise des plaquettes de nitrure de gallium destinées aux fabricants de **diodes électroluminescentes** (LED). Cependant, les besoins de cette

industrie se sont fortement élargis et la chimie devient tout aussi importante pour les développements technologiques actuels et futurs. C'est donc l'interdisciplinarité qui est au cœur de ce domaine d'activités de recherches fondamentales et appliquées. Ces dernières visent les domaines de l'électronique sur supports souples, des dispositifs luminescents, des condensateurs à hautes performances ou plus récemment de la bioélectronique.

Des études fondamentales sont menées sur les propriétés électroniques ou la nanostructuration de **monocouches organiques** types déposées sur des substrats isolants ou conducteurs modèles [6-9]. Elles sont le socle nécessaire pour la recherche à long terme et leurs impacts ne se limitent pas à la microélectronique. Par exemple, le développement de techniques de masquage à l'échelle nanométrique est essentiel pour dépasser les limites de la lithographie actuelle [10].

La synthèse de **semi-conducteurs organiques** appartenant à une famille d'oligomères conjugués basés sur le squelette distyryl-oligothiophène permet l'obtention de molécules présentant des propriétés remarquables en termes de mobilité de porteurs de charge et de stabilité dans les transistors à effet de champ [11]. Dans cette famille de molécules, il est intéressant de noter qu'une molécule courbée (dite en forme de « cerf-volant », *figure 1*) montre une mobilité de charge cinq fois supérieure à son équivalent linéaire [12].

Une autre activité consiste à mettre en œuvre un procédé de transfert direct assisté par laser pour l'**impression de transistors organiques** appelé « pixels » [13]. Il s'agit ici d'un procédé d'impression par voie sèche qui ne nécessite pas le développement de matériaux spécialement conçus. On peut aussi bien utiliser des matériaux polymères que des petites molécules. Il est basé sur l'utilisation de lasers impulsionsnels (de la femto- à la nanoseconde) et peut être industrialisable.

Depuis l'arrivée en masse des smartphones et tablettes, la production d'écrans plats a explosé. Les besoins

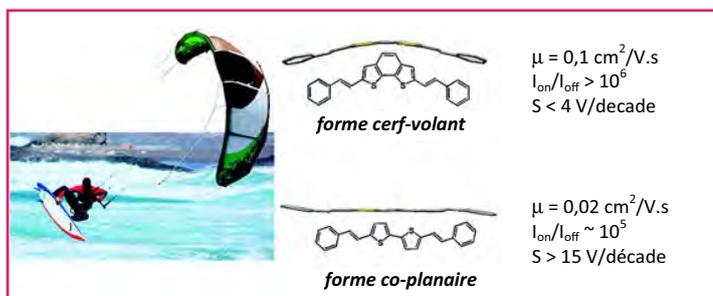


Figure 1 - Comparaison des performances électroniques (μ : mobilité électronique; $I_{\text{on}}/I_{\text{off}}$: nombre de cycles; S : seuil) d'un distyryl-oligothiophène courbé (en forme de « cerf-volant ») avec celles de son homologue plan [12].

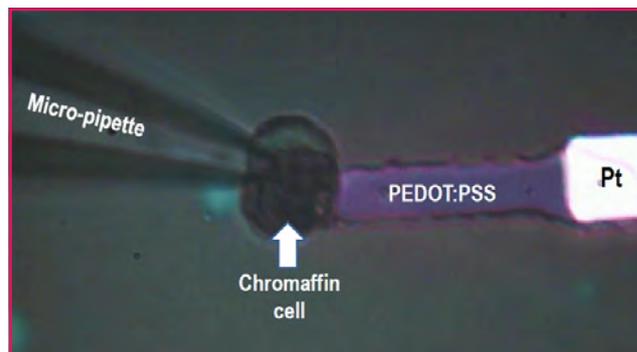


Figure 2 - Interfaçage entre une cellule chromo-affine et une électrode PEDOT:PSS [17].

d'innovations dans ce domaine et les évolutions envisagées poussent le développement de nouveaux matériaux. Ainsi, il est possible de préparer des **complexes organométalliques** à base d'iridium ou de zinc et de les greffer sur des squelettes polymères pour générer des dispositifs luminescents de types diodes électroluminescentes organiques ou cellules électrochimiques luminescentes, performants et faciles à mettre en œuvre [14].

Dans la course à la miniaturisation des éléments constitutifs des puces, la **diminution des dimensions des condensateurs**, tout en conservant des performances élevées, est un défi qui se joue à l'échelle du nanomètre. La capacité d'un condensateur dépend, entre autres, de la surface de ses électrodes. Ainsi la fabrication électrochimique de membranes d'alumine nanoporeuse offre des substrats présentant une aire active très grande [15]. Il suffit ensuite de fonctionnaliser ces structures en les tapissant successivement de multicouches conductrice-isolante-conductrice par dépôt par couche atomique pour obtenir un réseau de nanocondensateurs [16].

L'**interfaçage de dispositifs électroniques avec le système nerveux** est un enjeu majeur pour la médecine de demain. Une des voies prometteuses de l'électronique organique réside dans l'utilisation de microélectrodes basées sur le poly(3,4-éthylènedioxythiophène) dopé avec du poly(styrène sulfonate) ou PEDOT:PSS (figure 2), qui permettent d'enregistrer avec précision l'oxydation de catécholamines relarguées par des cellules chromoaffines durant leur exocytose [17].

Matériaux pour l'énergie

Les études des matériaux pour l'énergie sont actuellement centrées sur trois grands domaines d'applications : les batteries et microbatteries rechargeables, de type lithium-ions ; le solaire photovoltaïque ; les piles à combustible et la filière hydrogène.

Les batteries et microbatteries rechargeables à ions lithium

Les **batteries lithium-ions** combinent une électrode négative, généralement à base de carbone, un électrolyte polymère hybride (dans lequel un électrolyte liquide est ajouté à un polymère inerte, qui joue le rôle d'une « feuille de buvard ») et un oxyde ternaire à haut potentiel comme électrode positive, typiquement un oxyde de cobalt ou un phosphate de fer et lithium LiFePO_4 dans les piles de dernière génération. Des avancées ont été obtenues ces dernières années en région dans le domaine des polymères électrolytiques, qui sont souvent à base de poly(oxyde d'éthylène) (POE), notamment par l'élaboration de copolymères tri-blocs avec le polystyrène (PS-POE-PS) [18-19] dont les propriétés mécaniques sont nettement améliorées.

Les **microbatteries tridimensionnelles (3D)** à lithium-ions ont des potentialités importantes dans le domaine de la microélectronique portable et les microdispositifs embarqués, notamment les microcapteurs et microactionneurs. Plusieurs travaux traitent de la fabrication de microélectrodes 3D à base de nanotubes de TiO_2 auto-organisés [20] (figure 3) et du dépôt électrochimique de métaux, d'oxydes et de polymères à l'intérieur de cette matrice nanotubulaire. Tandis que les nanotubes de TiO_2 forment l'électrode négative (« l'anode ») de la microbatterie [21], un polymère à blocs électrodéposé est utilisé comme électrolyte solide [22]. Ces travaux permettent d'envisager maintenant la fabrication d'une microbatterie 3D par voie purement électrochimique.

Le solaire photovoltaïque

La technologie classique des cellules photovoltaïques en silicium cristallin représente aujourd'hui plus de 80 % du marché des panneaux solaires. Elle devrait être rapidement concurrencée par de nouvelles **cellules dites en « couches**

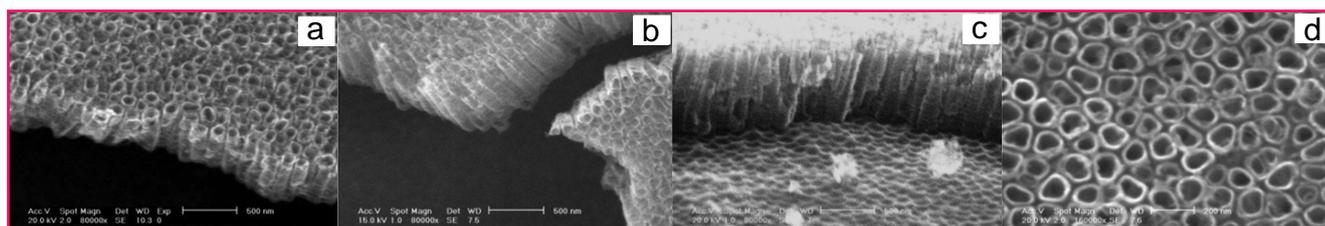


Figure 3 - Observation par microscopie électronique à balayage de nanotubes d'oxyde de titane auto-organisés : a) et b) : sur plaquette de silicium ; c) et d) : sur feuille de titane métallique [20].

minces » de matériaux inorganiques, dont le coût est plus faible mais dont le rendement reste à améliorer. Dans le domaine des dispositifs souples ou miniaturisés, permettant de réaliser des morphologies plus complexes, les couches minces et les nouveaux matériaux organiques sont en compétition.

Les matériaux inorganiques à base de **chalcopyrite** CuInS_2 ont été étudiés par la voie électrochimique pour la préparation de films minces, mais aussi pour l'augmentation de leur absorption optique [23]. Des films minces ont aussi été obtenus par pulvérisation cathodique réactive directe [24].

Des **cellules solaires hybrides organiques-inorganiques** à hétérojonction ont été conçues avec des porphyrines [25] ou des oligomères de type p [26] déposés à la surface de nanofils de ZnO (figure 4) [27]. La start-up Genes'Ink développe des solutions pour imprimantes numériques à jet d'encre utilisées en microélectronique. Une des premières applications se situe aussi dans la prochaine génération de cellules photovoltaïques organiques.

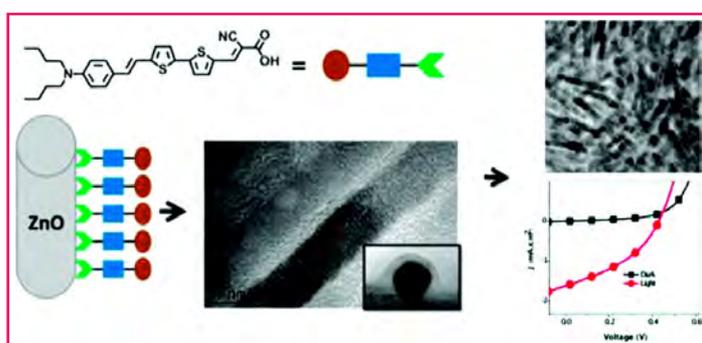


Figure 4 - Cellules solaires hybrides à hétérojonction avec des oligomères de type p déposés à la surface de nanofils de ZnO de type n ; observations en microscopie électronique en transmission et relation intensité-tension dans le noir et sous illumination [27].

Balaban [28] a résumé la synthèse de porphyrines auto-assemblées dans des **systèmes chromophores artificiels biomimétiques**, qui peuvent servir dans des cellules hybrides solaires [29], imitant la photosynthèse ou des systèmes bactériens de récolte de la lumière solaire [30-31].

Les piles à combustible et la filière hydrogène

L'**hydrogène** est un vecteur d'énergie transportable et stockable qui pourrait se substituer aux énergies fossiles dans diverses applications, dont le petit stationnaire, avec les problématiques de permanence de la fourniture électrique décentralisée, ainsi que dans les applications transport et les environnements « extrêmes », comme la prospection sous-marine. En associant la pile à combustible avec un électrolyseur d'eau pour la production d'hydrogène, qui utilise les mêmes matériaux fonctionnels, on peut concevoir des systèmes autonomes de gestion de l'énergie.

De nombreux travaux sont consacrés aux **piles à combustible à membrane échangeuse de protons** : le principal objectif est d'améliorer leur durabilité [32] et de réduire leur coût, dû au catalyseur (platine) et à la membrane polymère perfluorée (Nafion®). Des travaux de mise au point de membranes polymères moins onéreuses et plus performantes à une température supérieure à 100 °C permettraient à la fois de réduire les problèmes d'empoisonnement du catalyseur et les surtensions électrochimiques dues à la résistance de la membrane et aux cinétiques d'électrodes. Plusieurs chemins prometteurs ont été explorés, dont la formation de matériaux hybrides [33] et la réticulation du polymère par recuit [34]. L'élaboration électrochimique des membranes peut permettre dans le futur un dépôt conforme sur des électrodes nanostructurées et la réalisation de micropiles à combustibles [35].

Une autre problématique se situe au niveau du **stockage de l'hydrogène**. Parmi les nombreuses approches dans ce domaine, on peut citer les études sur le stockage par adsorption dans des matériaux mésoporeux de type MOF (« metal organic frameworks ») [36-37]. L'insertion électrochimique d'hydrogène a été étudiée dans des films minces de palladium, afin de les utiliser comme barrière de protection pour des matériaux intermétalliques légers pour le stockage de l'hydrogène [38]. Enfin, les hydrogénases sont des enzymes pour l'oxydation de l'hydrogène et leur utilisation comme **catalyseur dans les biopiles** est un sujet d'actualité [39].

Références

Les références citées dans les articles de ce dossier ont été regroupées dans une annexe téléchargeable librement sur le site www.lactualitechimique.org à partir de la page liée au dossier.



L. Santinacci

Lionel Santinacci

est chargé de recherche au Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille (CINAM, UMR 7325 CNRS/ Université d'Aix-Marseille)*.

Philippe Knauth

est professeur à l'Université d'Aix-Marseille, Laboratoire Madirel (UMR 7246 CNRS)**.



P. Knauth

* Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille, Campus de Luminy, F-13288 Marseille Cedex 09.

Courriel : lionel.santinacci@univ-amu.fr

** Laboratoire Madirel, UMR 7246 CNRS, Campus Saint-Jérôme, F-13397 Marseille Cedex 20.

Courriel : philippe.knauth@univ-amu.fr



La SCF sur Facebook, vous aimez ?

Parlez-en autour de vous,
et invitez vos amis et collègues à nous rejoindre !

• www.facebook.com/pages/Soci%C3%A9t%C3%A9-Chimique-de-France/114534205270205

Chimie des substances naturelles et chimie de l'environnement

Anne-Sylvie Fabiano-Tixier et Gérald Culioli

Résumé	Cet article résume, de manière non exhaustive, de récents travaux de recherche menés au sein de laboratoires académiques de la région PACA dans des domaines de la chimie étroitement liés au milieu naturel, à savoir la chimie des substances naturelles et la chimie de l'environnement.
Mots-clés	Substances naturelles, éco-extraction, arômes et parfums, chimie analytique, environnement, polluants.
Abstract	Natural products chemistry and environmental chemistry In this article, a non-exhaustive review on recent academic research works conducted in the "Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA, France)" region in the fields of natural products chemistry and environmental chemistry is presented.
Keywords	Natural products, eco-extraction, aromas and perfumes, analytical chemistry, environment, pollutants.

La région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) présente une grande variété de paysages naturels et témoigne d'un riche patrimoine, notamment en termes de culture et de biodiversité. Cette situation est bien illustrée par le fait que quatre parcs naturels nationaux (sur un total de dix) et six régionaux (sur 48 recensés au niveau national) y sont situés. Cependant, cette région fait l'objet d'une forte pression anthropique, hébergeant d'importantes agglomérations urbaines dont l'étendue ne cesse de croître, et comptant de plus parmi les destinations touristiques les plus prisées en France.

Dans ce contexte, la recherche académique en chimie s'y est historiquement orientée vers des thématiques liées au milieu naturel et à sa préservation, telles que la chimie des substances naturelles et la chimie de l'environnement. Les acteurs de la recherche universitaire dans ces domaines bénéficient du soutien actif de plusieurs pôles de compétitivité (Pôles Mer PACA, PASS, PEIFL, Trimatec, Risques...) et ils ont contribué à l'implantation de plateformes technologiques (ERINI, MASSALYA...).

Du point de vue de l'enseignement, ces thèmes sont représentés dans tous les centres universitaires régionaux par plusieurs diplômes spécialisés, dont les masters FOQUAL (Nice), PCA (Avignon), STEM-CHARME (Toulon) ou SET-MAEVA (Aix-Marseille).

Cet article résume de manière non exhaustive les principales contributions récentes en chimie des substances naturelles et en chimie de l'environnement par les laboratoires de recherche académiques situés en région PACA.

Chimie des substances naturelles

Les molécules d'origine naturelle ont été, et restent encore, une source majeure d'inspiration, de recherches et de découvertes couvrant de larges pans de la chimie organique et de la chimie analytique. Les axes de recherche relevant de ces domaines en PACA traitent principalement

de la réactivité des précurseurs prébiotiques, du développement de méthodologies d'extraction et d'analyse globale de matrices naturelles, de l'étude des arômes et des parfums, ainsi que des molécules bioactives d'origines terrestre et marine et la détermination du rôle écologique des métabolites secondaires.

À l'origine de la vie

La **chimie prébiotique** cherche à expliquer l'émergence de la vie sur Terre, notamment par le biais de molécules organiques interstellaires. Par exemple, sous l'effet des rayonnements solaires et cosmiques, l'azote et le méthane induisent la formation d'hydrocarbures et de nitriles. Parmi ces molécules, le cyanoacétylène peut être considéré comme l'un des précurseurs des purines et des pyrimidines. L'étude de la réactivité de ce type de composés [1] représente ainsi un large champ d'investigation destiné à estimer leur rôle dans la genèse des composés organiques au temps de l'atmosphère primitive terrestre.

Les biomolécules observées dans le monde vivant étant majoritairement chirales, leur biosynthèse doit s'effectuer à partir d'un nombre limité de « **briques élémentaires** », elles aussi majoritairement chirales. La cause de cette asymétrie constitue donc une étape essentielle à la compréhension de l'origine de la vie mais reste encore mal connue. Parmi les diverses hypothèses retenues pour expliquer ce phénomène, l'une d'entre elles se base sur un modèle photochimique : des analyses énantiosélectives par chromatographie en phase gazeuse multidimensionnelle ont ainsi montré qu'un rayonnement ultraviolet polarisé circulairement (source synchrotron) induisait la formation de l'acide aminé alanine avec un enrichissement énantiomérique significatif [2]. La compréhension de la façon dont ces molécules se sont assemblées afin de conduire aux premières formes cellulaires vivantes devrait continuer à générer un grand nombre de travaux, tout en cultivant une large interdisciplinarité scientifique [3].

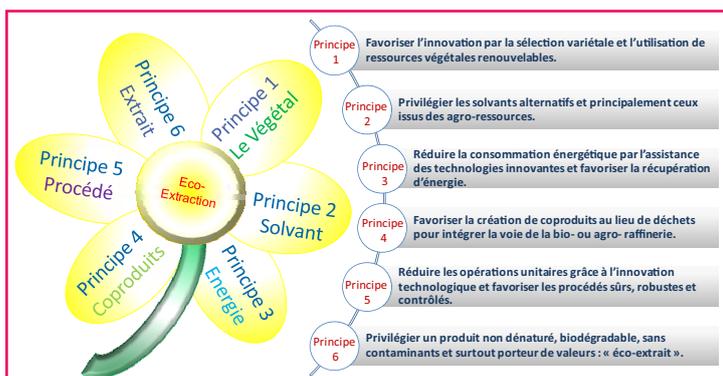


Figure 1 - Les six principes de l'éco-extraction.

L'éco-extraction

Aujourd'hui, tout procédé de fabrication de principes actifs dans l'industrie cosmétique, la parfumerie, l'agroalimentaire, la pharmacie ou la valorisation de la biomasse met en œuvre, directement ou indirectement, l'**extraction du végétal**. Depuis quelques années, le domaine de l'extraction est entré dans sa révolution « verte », en opérant une mutation vers l'« éco-extraction », pour développer et proposer aux industriels une chimie plus « durable » utilisant moins de solvants, moins d'énergie et diminuant les rejets, tout en assurant la qualité des produits finis. Simultanément, il est nécessaire de veiller à maintenir les industries dans une dynamique de compétitivité, tout en respectant des critères environnementaux stricts. La recherche dans ce domaine ne cesse de se développer, dans le but de découvrir de nouveaux procédés ou des procédures plus efficaces et apporter ainsi une contribution significative en termes de **développement durable**. Plusieurs procédés d'éco-extraction [4] innovants peuvent être mis en œuvre, telles les extractions par fluides supercritiques, par eau subcritique, avec les agrosolvants ou générées par micro-ondes [5], assistées par ultrasons, par « flash » détente, accélérées par extrusion, assistées par les enzymes, par détente instantanée contrôlée, par champs électriques pulsés... [6]. En janvier 2010, plus de soixante chercheurs et professionnels de la région PACA travaillant dans le domaine de l'extraction des produits naturels se sont réunis sous l'impulsion du regroupement de pôles de compétitivité « France Eco-Extraction », pour en définir le domaine et ses principes (figure 1).

L'analyse globale des extraits naturels

L'assurance qualité et la sécurité des produits alimentaires, et plus globalement de toutes les matières premières naturelles, sont devenues de première importance dans le contexte actuel d'économie globale. Souvent, ces matières premières proviennent de nations n'ayant pas le même niveau d'exigence en termes d'hygiène et de sécurité que le pays importateur. D'autre part, l'existence de différences en fonction des modes de culture, des lieux et des périodes de récolte, ou encore des variétés d'organismes producteurs, peut engendrer des variations drastiques au niveau de la qualité et des prix. Des protocoles analytiques basés sur des analyses par spectroscopie infrarouge ou Raman couplées à différents types de **méthodes chimiométriques** permettent, dans de tels cas, une discrimination d'échantillons naturels pris dans leur globalité [7]. La mise au point d'expériences spécifiques

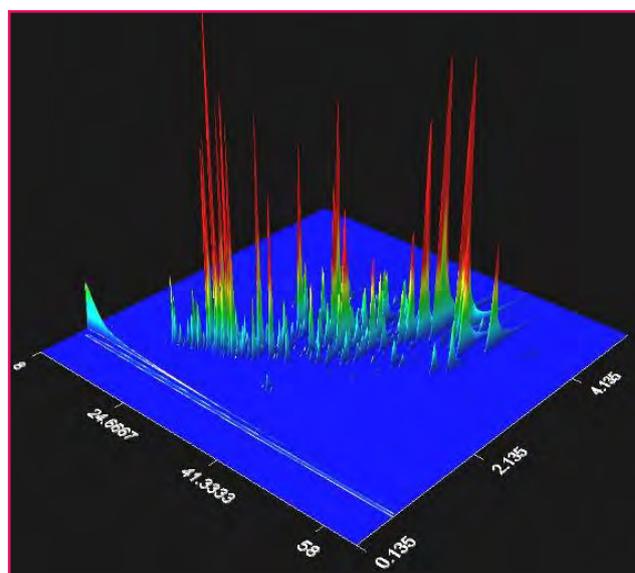
de résonance magnétique nucléaire (RMN) peut conduire également à individualiser, sans séparation chromatographique, chaque constituant moléculaire simple au sein d'une matrice naturelle [8]. Dans d'autres cas, l'utilisation de **signatures chromatographiques** couvrant une large part du métabolome peut être utile à des fins taxonomiques ou dans le but d'obtenir une évaluation de la chimiodiversité au sein d'un groupe d'organismes [9].

La chimie des arômes et des parfums

Les extraits naturels (huiles essentielles, concrètes, absolus, résinoïdes...) destinés à la commercialisation sont de plus en plus contrôlés. Cela peut s'expliquer par : (i) l'augmentation des contraintes réglementaires, (ii) le principe de précaution devenu omniprésent dans nos sociétés, et (iii) les contraintes liées aux exigences des clients et des consommateurs. Face à cette pression analytique, les laboratoires et fournisseurs innovent en développant de nouvelles stratégies analytiques performantes. Des méthodes d'analyse portant sur les composants odorants ont été particulièrement développées en se focalisant plus spécifiquement sur l'espace de tête de ces derniers et sur les développements de la **chromatographie en phase gazeuse (CPG)** les plus récents : CPG 2D [10] (figure 2) et CPG/olfactométrie. Dans d'autres cas, l'évaluation des performances de techniques telles que la chromatographie sur couche mince à haute performance (HPTLC) [11] ou la chromatographie centrifuge de partage (CPC) a été réalisée.

La caractérisation des extraits naturels, imposée par les nouvelles réglementations (REACH), a aussi pour objectif d'identifier des actifs dans ces extraits pour les valoriser dans d'autres domaines, en particulier celui des cosmétiques.

De façon plus anecdotique, la recherche de recettes ancestrales a été mise en œuvre par de nouvelles approches alliant archéologie et chimie. Par exemple, pour retrouver la composition de parfums antiques, les fouilles archéologiques ne sont pas suffisantes. L'analyse de la composition chimique des vestiges devient alors nécessaire, permettant la reconstitution de ces parfums qui seraient même

Figure 2 - Chromatogramme 2D d'une huile essentielle de vétiver d'Haïti (*Chrysopogon zizanioides*).

susceptibles d'être remis au goût du jour [12]. De même, dans les coulisses des musées, des équipes de scientifiques déploient des trésors d'ingéniosité pour étudier et faire parler les œuvres d'art. Les chercheurs des laboratoires développent de nombreuses méthodes pour analyser ou conserver les chefs-d'œuvre, facilitant ainsi le travail des restaurateurs [13].

À la recherche de molécules bioactives

Au début du XX^e siècle, près de 80 % des médicaments étaient issus de sources naturelles quasi-exclusivement terrestres. À l'heure actuelle, environ 60 % des anticancéreux et 75 % des composés anti-infectieux sont constitués par des substances naturelles ou leurs dérivés. Les travaux portant sur la purification et la caractérisation structurale de molécules bioactives sont nombreux, et si les plantes terrestres ont été largement étudiées [14], les organismes marins constituent une source prolifique, et encore peu explorée, en molécules particulièrement originales [15].

La Nature pousse également les chimistes à développer des **méthodologies de synthèse** élaborées afin, notamment, de restituer fidèlement l'asymétrie des édifices moléculaires naturels [16] ou bien d'élargir le panel structural et d'améliorer les propriétés pharmacologiques de certaines molécules naturelles sélectionnées par exemple *via* des approches ethnopharmacologiques [17].

Hormis la synthèse totale, la production de substances d'intérêt thérapeutique peut être mise en œuvre par un **biais biotechnologique**. Par exemple, la compréhension des voies métaboliques des organismes producteurs pourrait permettre de mieux appréhender et d'optimiser la biosynthèse de composés actifs (*figure 3*) [18], tandis que des substances d'intérêt peuvent être obtenues à partir de composés ou d'extraits naturels grâce à l'utilisation d'enzymes [19].

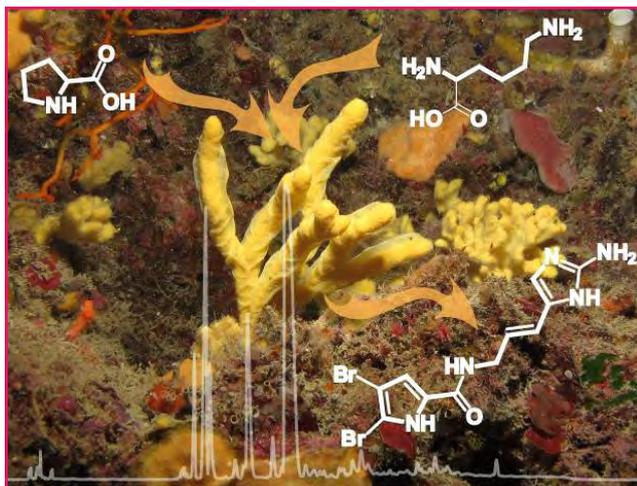


Figure 3 - Voie métabolique de l'oroïdine dans l'éponge méditerranéenne *Cymbaxinella verrucosa*.

Les métabolites secondaires dans le milieu naturel

Certaines substances naturelles interviennent à différents niveaux dans des interactions intra- et interspécifiques telles que, par exemple, la défense, la communication ou la réponse vis-à-vis d'un stress. Ces molécules sont souvent présentes à des doses très faibles

dans l'organisme qui les produit ou dans le milieu, rendant difficiles leur détection et la détermination de leur **rôle écologique** réel.

Dans le milieu terrestre par exemple, les plantes émettent dans l'atmosphère de grandes quantités de composés organiques volatils qui peuvent agir en tant que molécules de défense éloignant les herbivores en facilitant la propagation de leurs ennemis, et/ou en protégeant les cellules des feuilles d'un nombre important de stress abiotiques. Dans le cas d'écosystèmes méditerranéens, il a été démontré que la compétition entre espèces modifiait significativement à la fois les teneurs en terpènes, mais également celles en substances volatiles globalement émises [20].

En ce qui concerne le monde marin, les études en écologie chimique n'en sont encore qu'à leurs débuts, mais des travaux ont mis en évidence des fluctuations de la production en métabolites secondaires en liaison avec le cycle de vie des organismes producteurs [21]. Dans d'autres cas, certaines molécules d'origine marine semblent être impliquées dans la défense d'organismes fixés vis-à-vis des salissures marines (phénomène de « biofouling » [22]).

Chimie de l'environnement

Durant le dernier siècle, la croissance exponentielle des activités humaines a engendré de profondes altérations au niveau de tous les compartiments environnementaux. Au sein du champ pluridisciplinaire que constituent les sciences de l'environnement, la chimie tient un rôle central en apportant, par le biais du développement de méthodes analytiques originales, des éclaircissements sur les sources, le transfert et l'évolution des polluants dans les écosystèmes.

La distribution et la quantification des sources de pollution

En région PACA, les zones côtières étant sujettes à une pression anthropique très importante, leur étude a donné lieu à une littérature abondante.

• Les sédiments marins

Parmi les nombreux polluants engendrés par les activités humaines, les **métaux lourds** constituent une source majeure de contamination. Par exemple, dans l'environnement marin, ces éléments sont introduits dans la colonne d'eau sous différentes formes (particulaire, colloïdale ou dissoute), puis s'adsorbent rapidement en tant que particules qui se déposent et s'accumulent dans les sédiments. Ensuite, lorsque des processus de désorption et de remobilisation interviennent, les sédiments deviennent à leur tour une source potentielle de contamination de la colonne d'eau. Dans ce contexte, l'étude de la distribution en métaux à la surface des sédiments (*figure 4*) est un moyen d'évaluer le degré de pollution d'un écosystème marin [23]. D'autre part, dans une optique de gestion intégrée de ce type de pollution, un suivi des contaminants couplé à des analyses écotoxicologiques peut permettre d'améliorer les méthodologies de traitement d'effluents contaminés, comme cela peut être le cas lors d'opérations de dragage [24]. En plus des métaux, l'étude dans ces compartiments environnementaux de **polluants organiques persistants** tels que les pesticides organochlorés (POC) et les biphényles polychlorés (BPC) représente un champ d'investigation prioritaire du fait de leur impact vis-à-vis des organismes non ciblés et de leur accumulation biologique *via* la chaîne alimentaire [25].

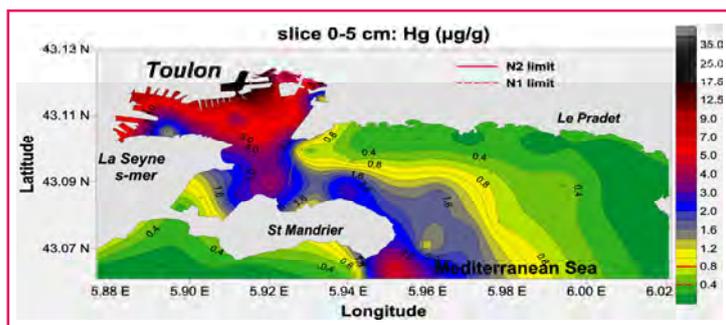


Figure 4 - Distribution spatiale du mercure (exprimée en $\mu\text{g/g}$) à la surface des sédiments (0-5 cm) dans la totalité de la rade de Toulon (d'après [23]).

• Les bassins côtiers

Les systèmes hydrographiques et les ressources en eau douce dans les régions méditerranéennes sont particulièrement sensibles car ils sont soumis à une forte pression anthropogénique ainsi qu'à des modifications notables dues au changement climatique global (diminution des précipitations, augmentation des températures...). Les craintes liées aux problèmes d'approvisionnement en eau potable conduisent à développer des approches systémiques d'analyse et de compréhension de la distribution d'**éléments traces** d'origines aussi bien naturelle qu'anthropique [26]. En ce qui concerne les polluants organiques, les rivières côtières méditerranéennes, qui ont la particularité de présenter de faibles débits et de recevoir de grandes quantités d'eaux issues de stations de traitement, peuvent être fortement contaminées par la présence de **substances pharmaceutiques**. Comme certains de ces composés se dissipent lentement dans le milieu, la connaissance de leur distribution peut permettre de déterminer la contribution de grands centres urbains à ce type de pollution et d'utiliser ces molécules en tant qu'indicateurs des apports en produits pharmaceutiques dans ces rivières [27].

Le transfert, la spéciation et la réactivité des espèces chimiques dans l'environnement

La compréhension du cycle des polluants nécessite une connaissance approfondie de leur mode de transfert et de leur spéciation dans le milieu naturel. Dans celui-ci, la dégradation des résidus végétaux et animaux est un phénomène qui conduit à l'obtention de mélanges complexes de substances organiques rassemblées sous la dénomination de « **matière organique naturelle (MON)** ». L'existence de fonctions chimiques réactives au sein des fractions les plus solubles de la MON lui confère un rôle environnemental prépondérant. Étant largement répandue au niveau de la plupart des écosystèmes, aussi bien terrestres que marins, la MON témoigne de fait d'une importante variabilité intrinsèque qui va influencer significativement ses propriétés physico-chimiques (capacité complexante, ratio C/N, lipophilie...).

Dans le milieu aquatique, la biodisponibilité et la toxicité des métaux sont corrélées de manière significative à leur forme libre. La distribution d'espèces métalliques inorganiques peut être ainsi modélisée dans des eaux naturelles dont la composition en anions est connue. Néanmoins, pour la plupart des métaux, la spéciation est contrôlée par des interactions avec la MON, et dans la majorité des cas, la complexation des métaux avec la MON diminue leur biodisponibilité et leur toxicité. Les travaux portant sur ces interactions MON/métal permettent ainsi de

mieux comprendre l'impact environnemental des espèces métalliques en fonction des types d'écosystèmes étudiés [28]. En termes de transfert, l'analyse de l'apport des petites rivières côtières montre une forte contribution à la pollution par les métaux lors d'épisodes orageux [29], tandis que le devenir des polluants organiques en zones estuariennes reste un phénomène qui a encore besoin d'être approfondi [30].

Dans les sols, outre une meilleure connaissance de la MON [31], ce sont les mécanismes régulant la mobilité ou la fixation de radionucléides ou de métaux pouvant avoir un effet néfaste sur la santé humaine qui sont principalement analysés [30]. Pour répondre à une problématique typiquement méditerranéenne, l'impact des incendies sur la qualité de la MON et leur contribution à la pollution par les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ont été étudiés en détail [32].

Au niveau atmosphérique, les conséquences des réactions photochimiques, thermiques et catalytiques sur la chimie et la physique de cet environnement (déclenchement des épisodes de pollution photo-oxydante, bilan radiatif, intensité des précipitations...) sont encore mal évaluées. Pour cette raison, les travaux portant sur l'étude de la dégradation des composés organiques dans l'atmosphère (figure 5), aussi bien que dans les zones interfaciales ou confinées, présentent un intérêt croissant [33-34]. Ces études contribuent en effet à une meilleure connaissance du rôle de la chimie atmosphérique sur la qualité de l'air et sur les phénomènes environnementaux tels que le réchauffement climatique ou la capacité oxydante atmosphérique.

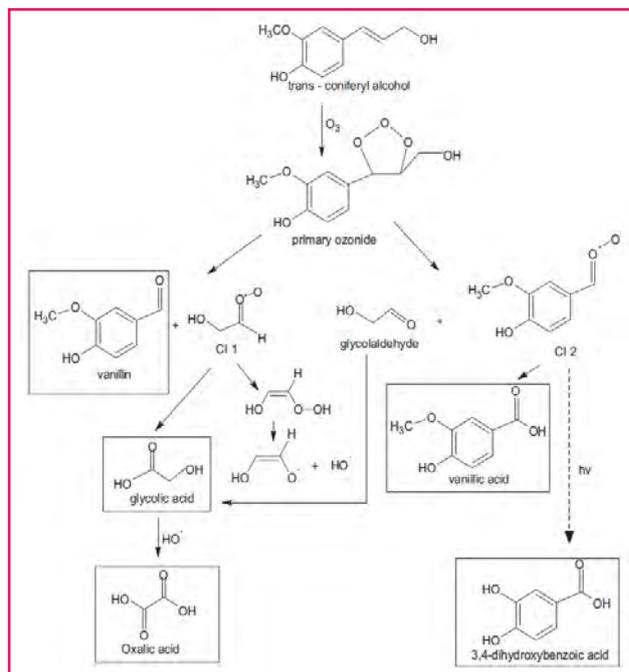


Figure 5 - Voies de dégradation d'un traceur de biomasse par ozonolyse hétérogène [33].

Les développements métrologiques en chimie de l'environnement

Le **diagnostic environnemental** nécessite la mise en œuvre de développements méthodologiques et métrologiques aptes à rendre compte le plus justement possible de l'état d'un écosystème et du comportement d'espèces

chimiques dans le milieu considéré. Outre une amélioration de la connaissance générale des caractéristiques physico-chimiques du milieu naturel, ces travaux visent à apporter une contribution à la prise en compte des pollutions multiples et des effets de synergie dans l'évaluation des risques écotoxicologiques et dans le domaine de la chimie durable. Pour cela, la dynamique et l'analyse des contaminants sont étudiées aussi bien au cœur des procédés industriels que dans les systèmes naturels ou anthropiques. La réalisation de ces études nécessite dans certains cas la mise au point de capteurs environnementaux permettant de rendre compte des niveaux de contamination des milieux ou des capacités réactives de polluants ou de matrices environnementales.

Par exemple, en termes d'évaluation de la pollution atmosphérique, des méthodes de prélèvement actif de composés volatils par micro-extraction en phase solide [35] ou d'analyse spectrale de pesticides semi-organiques dans des atmosphères confinées sont particulièrement utiles [36]. Dans le cas de polluants présents dans des matrices aqueuses, le développement de résines adaptées [37] et de systèmes automatisés [38] constitue une avancée significative aussi bien au niveau analytique que pour le développement de solutions de traitement. La caractérisation de la MON a également fait l'objet d'un nombre important de travaux parmi lesquels : le suivi par RMN du solide de sa transformation dans une zone anthropisée [39], la compréhension de ses interactions avec les métaux par « quenching » de fluorescence [40], ou encore l'étude de ses propriétés physico-chimiques par spectroscopie de réflectance dans le proche infrarouge [41]. Concernant les polluants organiques, ce sont le plus souvent les couplages chromatographiques qui sont privilégiés pour de telles analyses [42].

Les auteurs remercient F. Chemat (GREEN, Université d'Avignon), I. Couturier-Tamburelli (PIIM, Aix-Marseille Université), X. Fernandez (ICN, Université de Nice-Sophia Antipolis), C. Garnier (PROTEE, Université de Toulon), U. Meierhenrich (ICN, Université de Nice-Sophia Antipolis), O.P. Thomas (ICN, Université de Nice-Sophia Antipolis) et C. Vieillescazes (IMBE, Université d'Avignon) pour leur aide précieuse lors de l'élaboration de cet article.

Références

Les références citées dans les articles de ce dossier ont été regroupées dans une annexe téléchargeable librement sur le site www.lactualitechimique.org à partir de la page liée au dossier.



A.-S. Fabiano-Tixier

Anne-Sylvie Fabiano-Tixier est maître de conférences à l'Université d'Avignon (Équipe GREEN, UMR 408)*.

Gérald Culioli

est maître de conférences à l'Université de Toulon, MAPIEM (Matériaux Polymères Interfaces Environnement Marin)**.



G. Culioli

* Équipe GREEN, UMR 408, Université d'Avignon, 33 rue Louis Pasteur, F-84029 Avignon.

Courriel : anne-sylvie.fabiano@univ-avignon.fr

** MAPIEM-EA 4323, ISITV, Avenue Georges Pompidou, BP 56, F-83162 La Valette du Var.

Courriel : culioli@univ-tln.fr

Catalyse et synthèse asymétrique

Thierry Constantieux et Elisabet Duñach

Résumé Cette contribution aborde une sélection de travaux de recherche effectués en région PACA dans le domaine de la catalyse et de la synthèse asymétrique. Seront ainsi décrits des développements récents dans le domaine de la catalyse organométallique, de la catalyse enzymatique ou encore de l'organocatalyse, et en particulier l'utilisation de la catalyse pour le contrôle de la stéréosélectivité de réactions chimiques, aussi bien dans des études de méthodologie que dans des applications en synthèse asymétrique, jusqu'à la synthèse totale.

Mots-clés **Catalyse organométallique, complexes métalliques, catalyse enzymatique, organocatalyse, stéréosélectivité, méthodologie de synthèse, synthèse asymétrique.**

Abstract **Catalysis and asymmetric synthesis**

This article summarizes selected research works conducted in the "Provence-Alpes-Côte d'Azur" region (France), in the domain of catalysis applied to asymmetric synthesis. Thus, some recent developments in the field of organometallic catalysis, enzymatic catalysis and organocatalysis are described, especially the use of catalysis for the stereoselective control of chemical reactions, either for methodological developments or for applications in asymmetric synthesis and total synthesis.

Keywords **Organometallic catalysis, enzymatic catalysis, organocatalysis, stereoselectivity, synthetic methodology, asymmetric synthesis.**

Cet article met en relief des contributions récentes de chercheurs de la région PACA dans le domaine de la catalyse et de la synthèse organique asymétrique. Qu'elles mettent en jeu des complexes de métaux de transition, des enzymes ou encore de simples petites molécules organiques, la catalyse et la catalyse asymétrique constituent des outils incontournables pour le développement de méthodologies de synthèse autorisant un très fort contrôle de la stéréosélectivité. Le recours à l'utilisation de systèmes catalytiques est de plus en parfaite adéquation avec la problématique de chimie durable, à laquelle doit faire face tout chimiste de nos jours.

Catalyse par des complexes métalliques

Catalyse par les métaux de transition

Plusieurs équipes de recherche marseillaises et niçoises s'intéressent au développement de processus mettant en jeu des catalyseurs organométalliques, allant de la méthodologie fondamentale à l'application en synthèse asymétrique de molécules polycycliques complexes. Ainsi, la synthèse de composés phosphorés chiraux contenant un atome de phosphore stéréogène et leurs utilisations en tant que ligands de métaux de transition, en particulier le palladium, ont été examinées en détail. Récemment, des oxydes de phosphine secondaires (OPS) et leurs applications en chimie de coordination, comme pré-ligands sous leur forme trivalente, ont été décrits. Ces composés peuvent être aisément obtenus, sous forme énantiopure, complexés au borane, à partir d'un auxiliaire chiral, à savoir le (-)-menthol (*figure 1*) [1]. L'utilité synthétique de ces phosphines encombrées a été illustrée par la préparation d'un complexe phosphapalladacycle énantiopur, famille de composés très rarement décrits dans la littérature.

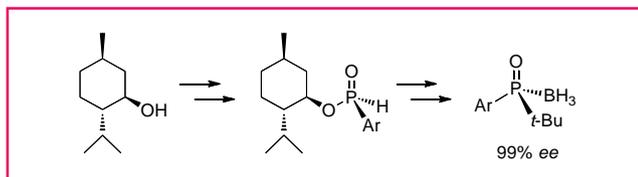


Figure 1 - Synthèse énantiosélective d'oxydes de phosphine secondaires (OPS) à partir du (-)-menthol [1].

Par ailleurs, cette même équipe a également montré que des complexes du platine contenant des ligands OPS pouvaient catalyser de manière très efficace des séquences réactionnelles originales, fortement régio- et diastéréosélectives, et impliquant successivement des cycloadditions [2+1] et [3+2] à partir du norbornadiène et de différents alcynes (*figure 2*) [2]. L'introduction future d'OPS optiquement purs dans ces séquences devrait conduire à des variantes fortement énantiosélectives.

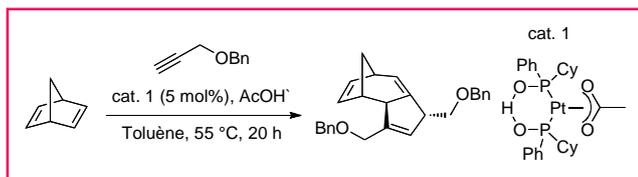


Figure 2 - Application d'oxydes de phosphine secondaires (OPS) en catalyse asymétrique [2].

Dans le domaine de la catalyse organométallique, l'intérêt se porte également sur la synthèse de composés dendrimériques [3] et sur leur utilisation comme ligands dans des réactions catalysées par des métaux de transition. Ainsi, la synthèse de ligands polydentés présentant six motifs pybox en périphérie d'une structure construite autour d'un cœur de type benzène per-sulfuré a été récemment décrite, de même que leur utilisation comme ligands du rhodium dans des réactions d'hydrosilylation énantiosélective de cétones [4]. La chimie des hélicènes [5], ligands chiraux prometteurs pour des applications de catalyse énantiosélective [6], compte aussi parmi les thématiques abordées.

La catalyse organométallique peut également être utilisée comme outil synthétique pour la construction d'édifices moléculaires complexes, se rapprochant de squelettes de produits naturels. Dans ce domaine extrêmement exigeant en termes d'efficacité que constitue la synthèse totale de molécules naturelles, le recours à des processus catalytiques permettant de construire de manière stéréocontrôlée plusieurs liaisons covalentes en une seule opération représente un gain d'étapes et une économie d'atomes considérable. La synthèse de principes actifs comme les lancifodilactones, extraites de plantes médicinales chinoises, illustre cette activité (*figure 3*) [7]. Une méthode pallado-catalysée pour un accès stéréosélectif efficace à des squelettes spiro lactones tri- et tétracycliques a notamment été développée [8].

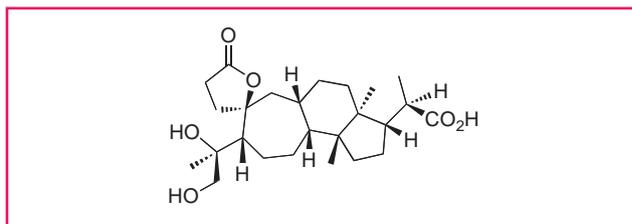


Figure 3 - Structure de la lancifodilactone F [7].

Dans le domaine des composés présentant des propriétés organoleptiques, de nombreux dérivés du β -santalol ont été préparés par synthèse totale ou par hémisynthèse, à partir de l'huile essentielle de bois de santal ou du nécredol issu de *Lavandula luisieri* [9]. Certains dérivés ont montré des propriétés olfactives intéressantes, en particulier des notes boisées [10].

Catalyse par les superacides de Lewis

Des avancées importantes ont été apportées cette dernière décennie par l'exploitation de la catalyse *via* des acides de Lewis comme les sels métalliques dérivés des triflates [11]. Ces sels ont permis de rendre catalytiques certains procédés qui nécessitaient auparavant des quantités stœchiométriques d'acides de Lewis. Des préparations originales de triflates ($M^+ \text{SO}_3\text{CF}_3^-$ ou $M^+ \text{OTf}^-$) et triflimidures ($M^+ \text{NTf}_2^-$ ou $M^+ (\text{CF}_3\text{SO}_2)_2^-$) métalliques de manière anhydre ont été réalisées [12]. Ces sels métalliques offrent une acidité de Lewis accrue par rapport aux acides de Lewis classiques [13] et ont conduit à des réactivités inattendues permettant de réaliser de manière catalytique diverses réactions de couplage et de fonctionnalisation sélective d'oléfines non activées, et des réactions d'allylation et alkénylation de dérivés aromatiques [14]. Ainsi, la cycloisomérisation catalytique d'alcools insaturés en éthers

cycliques a été catalysée par le triflate d'Al^{III} [15], avec par exemple des applications à la préparation de structures tétrahydropyraniques, comme l'oxyde de rose et ses dérivés [16]. Des études d'addition électrophile de dérivés sulfurés sur des oléfines non activées catalysées par In(OTf)₃ ont montré une excellente régiosélectivité, qui est à l'opposé de celle obtenue par voie radicalaire [17]. La fonctionnalisation électrophile du camphène sans réarrangement de cycle a été obtenue pour la première fois avec ces catalyseurs [18]. La catalyse par du triflimidure de Sn^{IV} a permis des réactions d'amidoalkylation d'hydroxylactames par substitution directe du groupement hydroxyle avec des nucléophiles variés [19].

Par ailleurs, une nouvelle réaction de cycloisomérisation de diènes-1,6 en structures cyclohexaniques *gem*-diméthylées a été mise au point [20] et des processus domino de polycyclisation d'oléfinés ont été effectués avec Bi(OTf)₃ comme catalyseur, impliquant parfois des processus de réarrangement de type cationique (figure 4) [21]. Des doubles cyclisations de dérivés aromatiques portant des allènes ont amené à la synthèse de composés di- et tricycliques par une catalyse par Bi(OTf)₃ [22].

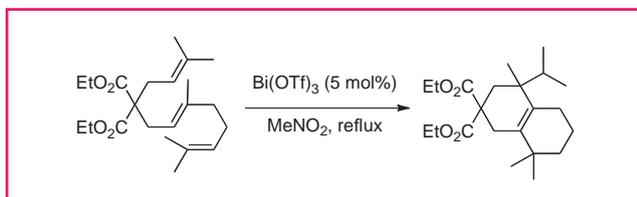


Figure 4 - Cycloisomérisation catalytique de composés triéniques [21].

Catalyse par voie électrochimique

L'électrosynthèse se présente comme une méthodologie respectueuse de l'environnement, dans laquelle les oxydants et réducteurs chimiques sont évités et leur activité est remplacée par celle de l'électrode. L'association de l'électrochimie et de la catalyse par des complexes de métaux de transition offre des perspectives intéressantes, car elle permet la génération *in situ* d'états d'oxydation désirés, parfois non usuels, des catalyseurs. La réactivité des processus étudiés peut ainsi être modulée, en combinant un processus redox à une réaction organique sélective avec le recyclage électrochimique des espèces catalytiquement actives. Un intérêt particulier a été porté au développement de méthodes de cyclisation dans des milieux alcooliques et aqueux dans un souci de « chimie propre » [23]. Des cyclisations intramoléculaires de type radicalaire catalysées par des complexes du Ni^I électrogénérés ont été développées dans ces milieux [24]. L'électrosynthèse a été appliquée à l'obtention sélective d'hétérocycles et de carbocycles [25].

Catalyse enzymatique

À l'image de ce que fait la Nature, les chimistes utilisent depuis bien longtemps des enzymes comme catalyseurs de réactions chimiques. En effet, les enzymes et les processus biologiques dans lesquels elles interviennent sont une source d'inspiration pour la conception de catalyseurs capables de reproduire et/ou d'effectuer de nouvelles réactions. On parle ainsi de catalyse biomimétique et/ou

bioinspirée [26]. Néanmoins, avec la demande sociétale grandissante d'une chimie plus propre, plus écoresponsable et plus durable, la mise au point de nouvelles réactions biocatalysées est devenue un enjeu important. Dans ce contexte, de nombreux travaux sur le développement de versions asymétriques de la réaction de Baeyer-Villiger [27], ou encore pour l'obtention d'époxydes énantiopurs, ont été réalisés [28]. Par ailleurs, la combinaison d'une réaction de dédoublement enzymatique avec un processus de racémisation initié par des radicaux thiyles a été mise au point pour une synthèse hautement énantiosélective d'amines à partir d'amines primaires racémiques (figure 5) [29]. Cette méthode permet, en outre, l'interconversion d'un énantiomère en son inverse optique.

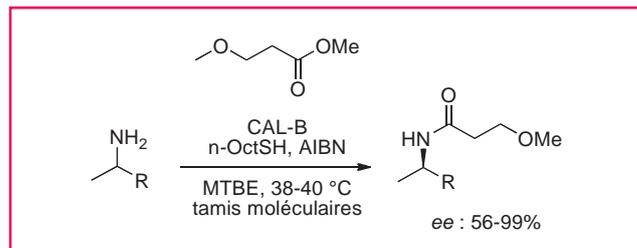


Figure 5 - Synthèse énantiosélective d'amines à partir d'amines primaires racémiques [29].

Les réactions impliquant une catalyse enzymatique trouvent également de nombreuses applications dans le domaine de la méthodologie de synthèse appliquée à la synthèse totale. Ainsi, cette méthodologie a été appliquée à la préparation de briques moléculaires énantiopures et à leur utilisation pour la synthèse de produits naturels [30], ou encore de carbonucléosides [31]. Plus récemment, la désymétrisation enzymatique de diols méso conduisant à des motifs énantiopurs [32] a été utilisée dans des synthèses totales de produits naturels comme la crocacine C [33] ou la (-)-callistatine A [34]. Cette astucieuse méthode de révélation en une seule opération de plusieurs centres stéréogènes permet de développer des synthèses totales avec un nombre d'étapes énantiosélectives très limité (figure 6).

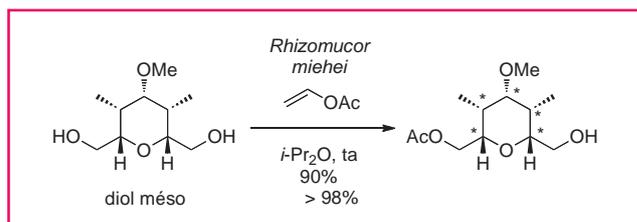


Figure 6 - Désymétrisation enzymatique de diols méso [32].

L'acylation biocatalysée d'alcools terpéniques et l'étude de réactions de solvolysse enzymatique de thioesters ont également été développées [35].

Organocatalyse

Si la catalyse enzymatique et la catalyse organométallique ont longtemps dominé le champ de la catalyse asymétrique, une alternative mettant en jeu de petites molécules chirales susceptibles de promouvoir des transformations de façon énantiosélective a vu le jour durant la dernière décennie. Il

s'agit du domaine de l'organocatalyse. Ces catalyseurs ne contiennent pas de métaux, sont généralement stables et faciles d'accès, et leur mécanisme d'action se rapproche plutôt de celui des enzymes de type II. Ainsi, ils permettent souvent de réaliser des transformations stéréosélectives difficiles d'accès par des méthodes plus traditionnelles.

Catalyse par les carbènes *N*-hétérocycliques

L'utilisation de carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) comme organocatalyseurs est une thématique de recherche en plein essor en région PACA. Ainsi, des réactions de silylstannation d'aldéhydes catalysées par des NHC ont été récemment décrites [36], les intermédiaires générés servant ensuite pour la préparation diastéréosélective de *syn*-1,2-diols (figure 7) [37].

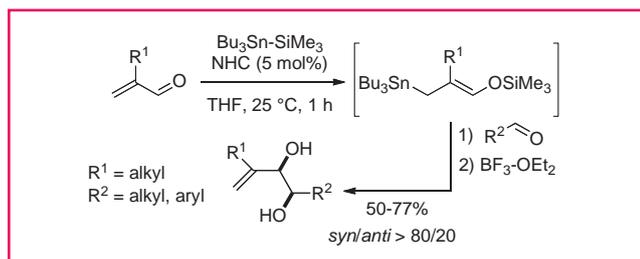


Figure 7 - Silylstannation d'aldéhydes catalysée par des carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) [37].

Par ailleurs, l'utilisation de NHC comme nouveaux catalyseurs a été développée dans l'addition de Michael [38] et dans des séquences domino Michael/aldol [39] conduisant à la synthèse diastéréosélective de cétones bicycliques de types [3.2.1] et [3.3.1] [40].

Organocatalyseurs bifonctionnels

L'utilisation de NHC en tant qu'organocatalyseurs est relativement récente par rapport à celle des dérivés d'alcaloïdes, famille d'organocatalyseurs qui fut très largement employée dès les premiers travaux dans le domaine (quinine et cinchonine, ou encore acides aminés tels que la proline). Ces dernières années, sont également apparus des catalyseurs dits « bifonctionnels », contenant des fonctions amines tertiaires jouant le rôle de base de Lewis, et des fonctions urées ou thiourées, susceptibles d'activer ou de stabiliser un des partenaires de la réaction par l'établissement de liaisons hydrogène. Dans ce contexte, une méthode originale d'activation de pronucléophiles de type 1,2- et 1,3-cétoamides dans des réactions d'addition de Michael énantiosélectives a été développée (figure 8) [41]. Une intéressante et originale corrélation entre les excès énantiomériques observés et l'acidité du proton de la fonction amide a été mise en évidence, permettant d'expliquer l'activation de ces substrats par des organocatalyseurs. Sur la base de ces travaux, la première activation organocatalysée de 1,2-cétoesters vis-à-vis d'accepteurs de Michael de type nitroalcènes, grâce à ces mêmes catalyseurs bifonctionnels, a été décrite [42].

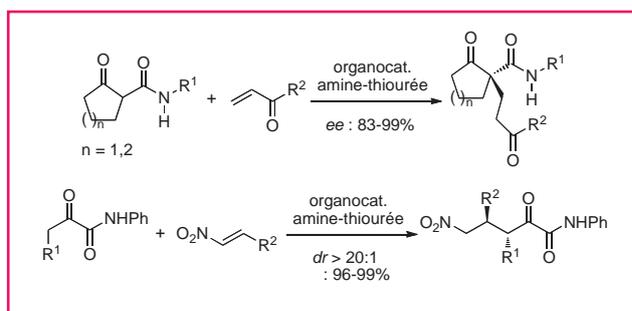


Figure 8 - Addition de Michael organocatalysée énantiosélective de 1,2- et 1,3-cétoamides [41].

Analyse de la chiralité

De nombreux et très complémentaires équipements pour l'analyse de la chiralité des molécules organiques sont disponibles en région PACA, tels que le diffractomètre à rayons X, le dichroïsme circulaire électronique et vibrationnel, et les moyens de calculs qui y sont associés [43]. Par ailleurs, il existe un centre de criblage pour séparations chirales par chromatographie HPLC et chromatographie en fluide supercritique [44]. Enfin, une base de données nommée Chirbase, véritable encyclopédie sur les séparations chirales, a également été développée [45].

Par ailleurs, des études sur la chiralité de certains acides aminés ont été récemment initiées [46] ; leur dichroïsme circulaire a été mesuré dans la région ultraviolette [47]. La spectroscopie d'anisotropie a été appliquée pour la première fois à la caractérisation des acides aminés chiraux [48], et le dédoublement des énantiomères d'acides aminés dans l'espace chromatographique en deux dimensions a été effectué [49].

Références

Les références citées dans les articles de ce dossier ont été regroupées dans une annexe téléchargeable librement sur le site www.lactualitechimique.org à partir de la page liée au dossier.



T. Constantieux

Thierry Constantieux

est professeur à l'Université d'Aix-Marseille, Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (iSm2, UMR 7313 CNRS)*.

Elisabet Duñach

est directrice de recherche au CNRS à l'Institut de Chimie de Nice (UMR 7272 CNRS), Université de Nice-Sophia Antipolis**.



E. Duñach

* iSm2, UMR 7313 CNRS, Campus Saint-Jérôme, F-13397 Marseille Cedex 20.

Courriel : thierry.constantieux@univ-amu.fr

** Institut de Chimie de Nice (UMR 7272 CNRS), Faculté des Sciences, Parc Valrose, 28 avenue Valrose, F-06108 Nice Cedex 2.

Courriel : dunach@unice.fr

Chimie bioorganique et médicinale

Ling Peng et Jacques Greiner

Résumé Cet article décrit les recherches réalisées en région PACA dans le domaine de la chimie bioorganique et médicinale durant cette dernière décennie, autour de trois domaines phares : les molécules actives comme médicaments potentiels (antiviraux, anticancéreux, antibactériens ou antiparasitaires) ; les systèmes de délivrance de médicament, stratégie « prodrogue » ou stratégie « nanomatériaux » pour le transfert de gènes ; et les outils d'analyse pour les études biologiques.

Mots-clés **Nucléoside, acide nucléique, peptide, amphiphile, prodrogue, vectorisation, antiviral, anticancéreux, antibactérien, thérapie génique, outil d'analyse.**

Abstract **Bio-organic and medicinal chemistry**
This article highlights research in the "Provence-Alpes-Côte d'Azur" area (France) at the interface between chemistry and biology and in the field of medicinal chemistry during the last decade. The three principal activities are centered at developing and searching for: new drug candidates with antiviral, anticancer, antibacterial and pest control activities; innovative drug delivery systems using both "prodrug" or "nanocarriers" strategies; convenient and powerful analytical means for biological studies.

Keywords **Nucleoside, nucleic acid, peptide, amphiphiles, prodrug, drug delivery system, gene therapy, antiviral, anticancer and antibacterial drug candidates, analytical tools.**

Les spécialités pharmaceutiques et la chimie fine contribuent largement aux activités de l'industrie chimique française. Les thématiques explorées en région Provence-Alpes-Côte d'Azur dans le domaine de la chimie bioorganique et médicinale concernent la recherche et le développement de molécules bioactives aux propriétés antivirales, antitumorales, antibactériennes ou antiparasitaires, la vectorisation de principes actifs et de méthodes d'analyse pour la biologie. Ces thématiques ont une forte composante « synthèse organique », mais aussi une coloration « substances naturelles » avec la recherche de structures chimiques bioactives dans les organismes marins et les plantes terrestres (voir l'article de G. Culioli et A.-S. Fabiano dans ce dossier). Elles représentent surtout un enjeu considérable pour la recherche médicale et la santé publique car elles touchent, de près ou de loin, aux maladies d'origine virale comme le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) causé par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'hépatite C (VHC), à certains cancers, ainsi qu'à des maladies orphelines d'origine génétique. Le secteur biomédical et pharmaceutique est en effet fortement demandeur de nouvelles molécules bioactives et d'outils d'analyse.

Antiviraux, antitumoraux, antibactériens et antiparasitaires

À la recherche et au développement de molécules bioactives aux propriétés antivirales, antitumorales, antibactériennes et antiparasitaires s'ajoute l'émergence, parfois très rapide, de résistance aux médicaments. Une large panoplie de molécules actives est donc nécessaire pour contourner les mécanismes de résistance comme pour agir sur de nouvelles cibles biologiques.

Les analogues de nucléosides représentent la pierre angulaire des thérapies antivirales et sont au centre des

recherches menées actuellement sur la plupart des virus. Dans plusieurs laboratoires de recherche de la région PACA, divers analogues nucléosidiques (*figure 1*) ont été conçus et synthétisés au moyen de nouvelles méthodes de synthèse régio- et stéréocontrôlées, soit par des réactions mettant en œuvre des composés organométalliques [1], soit par des réactions de type « tandem et multicomposés » [2]. Les principales retombées de ces travaux démontrent que ces analogues, modifiés sur la base nucléique, inhibent la production d'ADN viral selon deux mécanismes

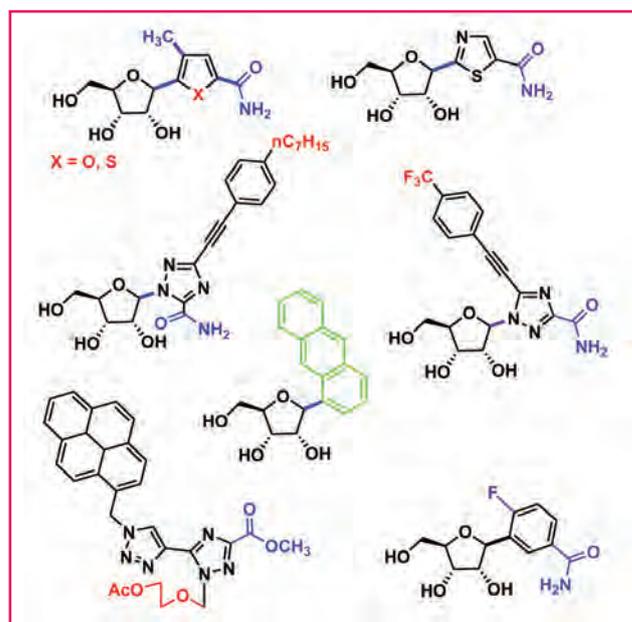


Figure 1 - Quelques exemples d'analogues nucléosidiques développés en région PACA.

complémentaires d'inhibition dont un mode d'action est à effet retard et l'autre selon un mécanisme « erreur catastrophique » [3]. De plus, certains des analogues nucléosidiques présentent des activités anticancéreuses remarquables avec des mécanismes d'action jamais décrits auparavant [4].

Outre ces analogues nucléosidiques, des analogues nucléotidiques modifiés sur le groupement phosphate ont également été développés pour inhiber la reproduction des acides nucléiques viraux [5]. D'autre part, les analogues d'acides nucléotides de type « peptide nucleic acids » (PNA) ont été développés [6] pour cibler des fragments de séquence hautement conservée d'ARN viraux non traduits et impliqués dans des processus biologiques essentiels à la multiplication virale afin de les bloquer. De plus, des ligands spécifiques de fragments d'ARN ont également été élaborés sur la base d'une conception rationnelle [7]. Les divers analogues testés pour leur capacité à se fixer sur l'ARN TAR du HIV ont permis de définir des caractéristiques structure-activité.

Le développement de peptides synthétiques ou naturels en vue de leur activité anticancéreuse et anti-angiogénique⁽¹⁾ a conduit à la mise au point d'un anticorps polyclonal dirigé à la fois contre un peptide vasoactif de 52 acides aminés, l'adrénomédulline, et contre ses récepteurs. Cet anticorps inhibe la croissance tumorale *in vitro* et *in vivo* chez la souris xénogreffée [8]. Un projet pour la valorisation de ce peptide a été sélectionné en 2011 par le parcours MATWIN en collaboration avec des sociétés pharmaceutiques.

La recherche sur les antibactériens et antiparasitaires effectuée dans la région est orientée vers la lutte contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* et contre la tuberculose, deux infections particulièrement prévalentes, notamment dans les pays en développement [9]. Des fluoroquinolones originales ont été synthétisées et testées [10]. Le meilleur dérivé possède une activité inhibitrice comparable à celle de la trovafloxacin, le composé leader. Toutes présentent également une activité contre les stades sanguins de *P. falciparum* et une activité inhibitrice du super enroulement de l'ADN par l'ADN gyrase de *M. Tuberculosis*.

Systèmes de délivrance de principe actif

Une spécificité souvent insuffisante des substances médicamenteuses, une faible biodisponibilité, une faible pénétration cellulaire, une biodistribution mal adaptée à la fonction biologique recherchée et/ou l'apparition d'effets secondaires indésirables comptent parmi les inconvénients les plus importants des thérapeutiques actuelles. Le transport, la vectorisation, la délivrance de principes actifs constituent des solutions potentielles. Parmi les différentes stratégies, l'approche moléculaire, comme par exemple la stratégie « prodrogue », consiste à modifier la structure chimique de la molécule thérapeutique pour optimiser et adapter ses propriétés pharmacologiques telles que la biodisponibilité, le tropisme cellulaire et la délivrance ciblée. Ainsi, toute une série de prodrogues, que nous ne détaillerons pas ici, issues des antiprotéases, dont l'activité antivirale contre le VIH est parfaitement établie, a été préparée et testée avec une amélioration significative pour certaines d'entre elles [11]. La seconde stratégie, l'approche macromoléculaire,

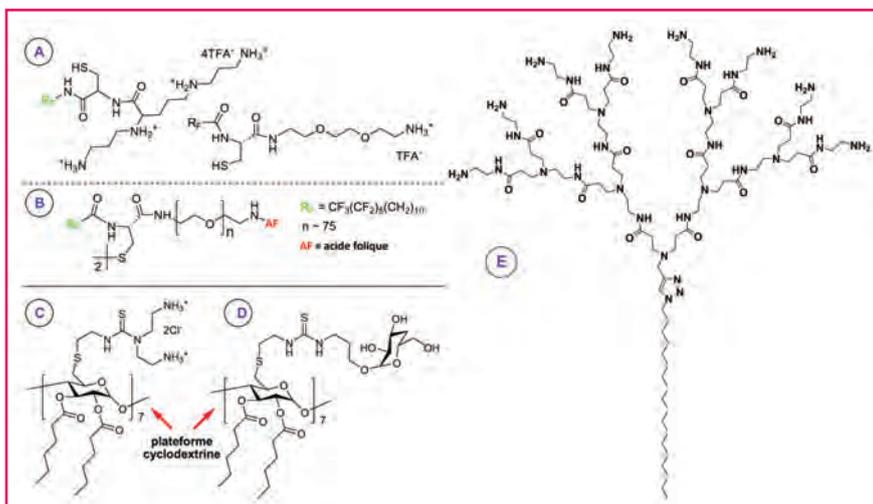


Figure 2 - Exemples de composés pour la préparation de nanoparticules d'ADN ou siARN : A) détergents cationiques perfluoroalkylés dimérisables ; B) conjugué de ciblage amphiphile-PEG-folate pour la postcomplexation ; C) cyclodextrine amphiphile ; D) cyclodextrine conjuguée ; E) dendrimère amphiphile.

comme par exemple les copolymères à blocs, fait appel à des nanovecteurs de principes actifs et/ou de vaccins capables de conduire les molécules actives jusqu'aux seuls sites désignés et de les y délivrer [12].

La mise au point de vecteurs permettant le transport de matériels génétiques (ADN, ARN, siARN, micro-ARN) dans des cellules est un puissant outil, non seulement comme moyen thérapeutique très prometteur, mais aussi comme moyen d'étude de la fonction et de la régulation des gènes et protéines. Le but de la thérapie génique est l'utilisation du gène comme médicament pour remplacer un gène déficient ou manquant (stratégie ADN), ou pour atténuer dans les maladies une fonction du gène (stratégie siARN). Les avancées significatives dans la thérapie génique nécessitent cependant des systèmes de délivrance sans risques et faciles à manipuler. Dans ce contexte, des équipes de la région PACA participent depuis de nombreuses années à l'élaboration de vecteurs synthétiques. Ainsi, des vecteurs basés sur des détergents cationiques précurseurs de lipides [13-14], des dérivés de cyclodextrines amphiphiles [15] ou des dendrimères [16-17] ont été développés (figure 2). Ces dérivés sont capables de compacter les acides nucléiques en nanoparticules, de les protéger des milieux biologiques et de promouvoir la délivrance cellulaire. Après internalisation, les acides nucléiques doivent être libérés et atteindre la cible désirée. D'excellents résultats sont obtenus, certaines formulations d'ADN ou siARN avec ces vecteurs transfectent diverses lignées cellulaires, voire des cellules primaires et des cellules souches, avec une efficacité comparable ou meilleure à celles de vecteurs commerciaux et une viabilité cellulaire supérieure. Des vecteurs multi-fonctionnalisés avec un conjugué polyéthylène glycol (aide à la furtivité dans les milieux biologiques) ou/et un ligand spécifique pour le ciblage des cellules désirées ont été conçus et sont en cours de développement dans des projets nationaux et européens. Un essai clinique prévu en 2013 concernera un vecteur dendrimérique avec une structure flexible [17].

Outils d'analyse

Le défi majeur de l'ère post-génomique et protéomique concerne entre autres la caractérisation et la quantification des interactions protéine/acide nucléique. En plus des

aspects fondamentaux de ces études, elles visent aussi à comprendre les bases moléculaires de diverses maladies et à établir des méthodes de diagnostic et de criblage à haut débit. L'une des techniques les plus sensibles et les mieux adaptées est la spectroscopie de fluorescence. Pour réaliser ces études, il faut néanmoins disposer de nucléobases fluorescentes sensibles aux changements environnementaux qui perturbent *a minima* la structure et la fonction de ces acides nucléiques. C'est ainsi que de nouvelles sondes basées sur la 8-vinyl-déoxyadénosine (8-vdA) [18] et sur le squelette de la 3-hydroxychromones (3-HC) [19] ont été synthétisées et étudiées (figure 3). La sonde 8-vdA est plus sensible et est un meilleur mime de la base naturelle, l'adénine, que la 2-amino-2-déoxyribose purine (2-AP), la sonde de référence la plus utilisée, tandis que les sondes 3-HC possèdent la particularité d'émettre à deux longueurs d'onde et de pouvoir détecter les changements environnementaux par un changement de couleur.

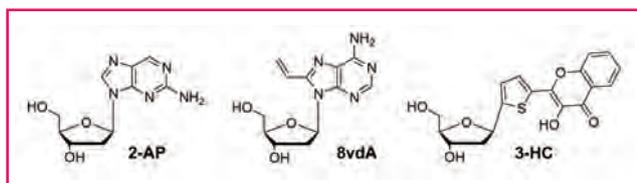


Figure 3 - Sondes fluorescentes dérivées du 2-déoxyribose.

En outre, les techniques modernes de spectroscopies jouent un rôle important dans l'étude des processus biologiques ainsi que dans la connaissance des pathologies. De ce fait, la RMN métabolomique, outil récent de la panoplie des spectroscopistes, a permis d'établir un diagnostic direct des lésions thyroïdiennes [20]. Le marquage de spin et la spectroscopie RPE fournissent de plus une stratégie alternative pour l'étude des transitions structurales dans les protéines [21].

Une part importante des travaux menés dans la région est consacrée aux études architecture-fonction et à la dynamique d'interaction entre les protéines et leurs effecteurs. Des outils chimiques amphiphiles (figure 4) ont été également développés pour extraire, maintenir en solution, cristalliser et étudier les protéines membranaires par cristallographie [22] et par photo-marquage [23]. Les protéines membranaires sont très difficiles à manipuler et à étudier en raison de leur caractère hydrophobe très marqué. La mise au point de techniques capables d'améliorer l'étude de ces protéines est donc un défi majeur qui peut ouvrir la voie à d'importantes découvertes en biologie moléculaire et dans le domaine de la santé.

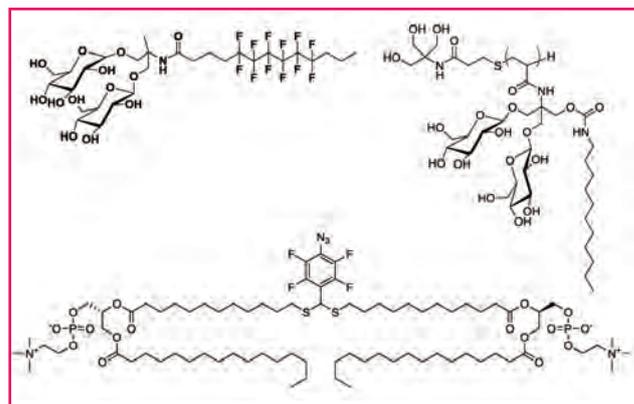


Figure 4 - Outils chimiques amphiphiles développés pour étudier les protéines membranaires.

- (1) Processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) à partir des vaisseaux existants, l'angiogenèse est notamment impliquée dans la croissance des tumeurs malignes et le développement des métastases (www.inserm.fr/dossiers-d-information/angiogenese).

Références

Les références citées dans les articles de ce dossier ont été regroupées dans une annexe téléchargeable librement sur le site www.lactualitechimique.org à partir de la page liée au dossier.



L. Peng

Ling Peng

est directrice de recherche au Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille (CINAM, UMR 7325 CNRS/Université d'Aix-Marseille)*.

Jacques Greiner

est chargé de recherche à l'Institut de Chimie de Nice (ICN, UMR 7272 CNRS/Université de Nice Sophia Antipolis)**.



J. Greiner

* Aix-Marseille Université, Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille, Campus de Luminy, Case 913, F-13288 Marseille Cedex 9.
Courriel : ling.peng@univ-amu.fr

** Université de Nice Sophia Antipolis, Institut de Chimie de Nice, UMR 7272, F-06100 Nice.
Courriel : jacques.greiner@unice.fr



L'Actualité Chimique

SCF, 28 rue Saint-Dominique, F-75007 Paris

Tél. : 01 40 46 71 64 - Fax : 01 40 46 71 63

redaction@lactualitechimique.org

www.lactualitechimique.org

Abonnement 2013 (numéros spéciaux inclus)

Cochez la case qui correspond à l'abonnement auquel vous voulez souscrire :

	Abonnement papier + électronique*		Abonnement électronique seul*	Abonnement multiple**
	France	Étranger	France / Étranger	France / Étranger
Particuliers	<input type="checkbox"/> 95 €	<input type="checkbox"/> 100 €	<input type="checkbox"/> 55 €	(pour les lycées et les institutions) <input type="checkbox"/> 400 € <input type="checkbox"/> 400 €
Lycées	<input type="checkbox"/> 110 €	<input type="checkbox"/> 130 €	<input type="checkbox"/> 70 €	
Institutions	<input type="checkbox"/> 195 €	<input type="checkbox"/> 205 €	<input type="checkbox"/> 155 €	

* Courriel obligatoire ** Adresse IP obligatoire (cet abonnement correspond à un abonnement papier + dix abonnements électroniques + l'accès aux archives de la revue)

Complétez votre collection

Les sommaires de tous les numéros peuvent être consultés sur notre site www.lactualitechimique.org

Numéros spéciaux également disponibles en **version électronique** sur le site à un tarif préférentiel

- Biotechnologies et chimie : nouveaux développements (juin-juil.-août 2013) : 32 €
- CO₂, où en sommes-nous ? (fév.-mars 2013) : 32 €
- Toxicologie environnementale et humaine (oct.-nov. 2012) : 32 €
- Danses avec les spins. La résonance magnétique nucléaire en chimie (juin-juil.-août 2012) : 32 €
- Fibres et textiles chimiques : matériaux du XXI^e siècle (fév.-mars 2012) : 32 €
- Le rayonnement synchrotron, une lumière pour comprendre la chimie (oct.-nov. 2011) : 32 €
- Chimie et société : construire un dialogue (sept. 2011) : 24 €
- La chimie prépare notre avenir, vol. 2 (juin-juil.-août 2011) : 32 €
- La chimie prépare notre avenir, vol. 1 (janv.-fév. 2011) : 32 €
- La chimie mène l'enquête (juin-juil.-août 2010) : 15 €
- Chimie et développement durable. L'engagement des écoles de la Fédération Gay-Lussac (fév.-mars 2010) : 15 €
- Adolphe Pacault, un acteur majeur dans la renaissance de la chimie physique en France (déc. 2009) : 15 €
- Electrochimie & Art, Environnement, Santé, Nanosciences... (fév.-mars 2009) : 15 €
- Les cosmétiques. La science au service de la beauté (oct.-nov. 2008) : 15 €
- Chimie organique physique. Hommage à Jacques-Émile Dubois (juin-juil. 2008) : 15 €
- Chimie et patrimoine culturel, vol. II (avril 2008) : 15 €
- La photochimie pour transformer la matière (mars 2008) : 15 €
- Chimie et patrimoine culturel, vol. I (oct.-nov. 2007) : 15 €
- La photochimie pour mieux vivre (mai-juin 2007) : 15 €
- Fluor et produits fluorés à l'aube du XXI^e siècle (oct.-nov. 2006) : 15 €
- Les matériaux carbonés (mars-avril 2006) : 15 €
- Chimie moléculaire et nanosciences (oct.-nov. 2005) : 15 €
- Sciences chimiques et déchets radioactifs (avril-mai 2005) : 15 €

Liste complète des numéros thématiques sur www.lactualitechimique.org/tarifs.php#numero

Achat à l'unité hors numéros spéciaux

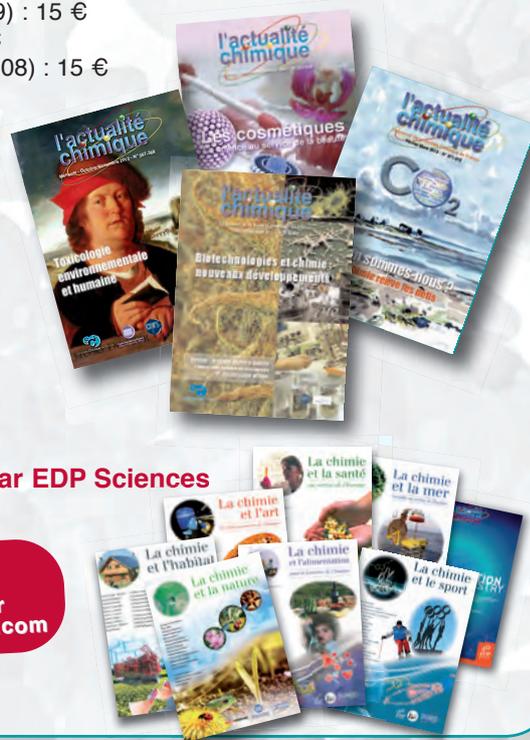
11 € pour les numéros avant 2012 ; 20 € à partir de 2012
(à partir de 2005, ces numéros sont également disponibles en version électronique sur le site)

- Numéro(s) souhaité(s) :

Hors-séries "L'Actualité Chimique - Livres", co-édités et diffusés par EDP Sciences

- La chimie et la nature (oct. 2012) : 24 €
- La chimie et l'habitat (oct. 2011) : 24 €
- La chimie et le sport (janv. 2011) : 24 €
- La chimie et l'alimentation (oct. 2010) : 24 €
- La chimie et l'art (juin 2010) : 24 €
- La chimie et la santé (janv. 2010) : 19 €
- La chimie et la mer (sept. 2009) : 24 €
- Radiation chemistry (mai 2008) : 59 €

À commander
chez votre libraire
ou directement sur
www.edition-sciences.com



Bon de commande

Nom Prénom

Adresse (pour les particuliers, préciser l'adresse personnelle)

Code Postal Ville Pays

Tél Fax Courriel

Adresse IP (pour l'abonnement multiple)

Montant total de la commande (frais de port inclus) :

Mode de règlement

- sur facturation (joindre obligatoirement le bon de commande)
- par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de la SCF souhaite recevoir une facture acquittée
- par virement bancaire ou postal

France Société Générale Paris Seine Amont, 03081/00037265820/87 CCP Paris 30041 Compte 070786U020/90
Étranger IBAN FR7630003030810003726582087 Swift.Sogefrpp

- par carte bancaire (Visa, Eurocard Mastercard) Validité /
- Cryptogramme visuel (les trois derniers chiffres du numéro imprimé au dos)

L'Actualité Chimique

SCF, Service Abonnement, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris. Tél. : 01 40 46 71 66 - Fax : 01 40 46 71 61.
adhesion@societechimiquedefrance.fr - www.lactualitechimique.org

"Made in Europe for the World" Oui, mais avec vos contributions !

Analytical
and
Bioanalytical Chemistry



Springer

the language of science



WILEY-VCH



ChemPubSoc
Europe

Les journaux de ChemPubSoc*

* ChemPubSoc regroupe 14 sociétés de chimie européennes, dont la SCF

- Chemistry, a European Journal
- European Journal of Inorganic Chemistry
- European Journal of Organic Chemistry
- ChemBioChem
- ChemCatChem
- ChemMedChem
- ChemPhysChem
- ChemPlusChem
- ChemSusChem
- ChemistryOPEN

Nouveau !
- ChemElectroChem

L'Actualité Chimique



Société Chimique de France



NOUVEAU

Pour montrer la vitalité de la chimie française,
toutes ces revues attendent vos communications